

RT

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 4 月 3 日 (03.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/026661 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/505, 31/506, A61P 3/10,
C07D 239/42, 403/10, 409/12, 401/12, 405/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/09350

(22) 国際出願日: 2002 年 9 月 12 日 (12.09.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-279671 2001 年 9 月 14 日 (14.09.2001) JP
特願2002-121012 2002 年 4 月 23 日 (23.04.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都 中央区 日本橋
本町二丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
島田 逸郎 (SHIMADA, Itsuro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨
城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
Ibaraki (JP). 森友 紋子 (MORITOMO, Ayako) [JP/JP]; 〒
305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株
式会社内 Ibaraki (JP). 濱口 渉 (HAMAGUCHI, Wataru)
[JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1
山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 三沢 華 (MIS-
AWA, Hana) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御
幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 吉田
茂 (YOSHIDA, Shigeru) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つ
くば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki
(JP). 大石 崇秀 (OHISHI, Takahide) [JP/JP]; 〒305-8585
茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社
内 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 長井 省三 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-
8612 東京都 板橋区 蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製
薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

[続葉有]

(54) Title: INSULIN SECRETION ACCELERATOR AND NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: インスリン分泌促進剤及び新規なピリミジン誘導体

(57) Abstract: A pyrimidine derivative which is highly effective in promoting insulin secretion, increasing insulin content, and in-
hibiting blood sugar level from increasing and is usable for treatments for insulin-dependent diabetes, noninsulin-dependent diabetes,
insulin-resistant diseases, and obesity.

(57) 要約:

優れたインスリン分泌促進作用、インスリン含量増加作用及び血糖上昇抑制
作用を有し、インスリン依存性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、インスリ
ン抵抗性疾患、及び肥満の処置に用いることができるピリミジン誘導体を提供
する。

WO 03/026661 A1



GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

インスリン分泌促進剤及び新規なピリミジン誘導体

技術分野

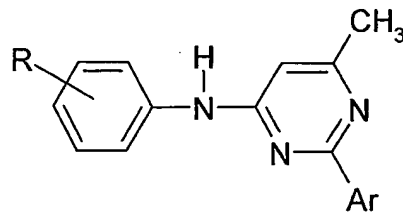
本発明は、医薬、殊にインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤又は糖尿病治療剤として有用な新規なピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及びピリミジン誘導体を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

糖尿病は、慢性的な高血糖を主徴とする疾患であり、インスリン作用の絶対的又は相対的な不足により発症する。臨床においては、その特徴からインスリン依存性糖尿病（以下、「1型糖尿病」という。）とインスリン非依存性糖尿病（以下、「2型糖尿病」という。）に大別される。糖尿病患者の約9割を占める2型糖尿病において、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下は主要な発症原因の一つであり、特に初期のインスリン分泌障害による食後高血糖が認められる。現在、インスリン分泌促進剤としてはスルホニルウレア剤（SU剤）が主流であるが、低血糖を起こしやすく、長期投与においては膵臓の疲弊により二次無効を引き起こすことが知られている。また、SU剤は食間の血糖コントロールには有効であるが、食後の過血糖を抑制することは困難である。最近、大規模臨床試験により、糖尿病性合併症の発症及び進展抑制には食後高血糖の是正が重要であることが確認された（N. Engl. J. Med., 329: 977-986, 1993）。また、食後高血糖のみの時期に動脈硬化が発症すること、食後軽度高血糖の持続が心血管疾患等の原因による死亡率を高めることが報告されている（Lancet, 354: 617, 1999, Brit. Med. J., 321: 405-413, 2000）。このことは、食後高血糖はたとえ軽度であっても、心血

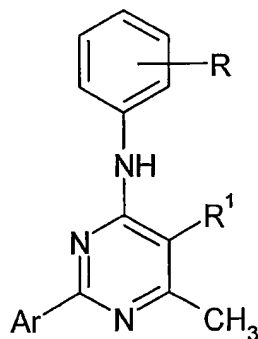
管死の独立した危険因子であることを示している。以上のような背景により、食後高血糖に対する薬物治療の重要かつ必要性が認識されるようになっている。また、2型糖尿病においては、慢性的な高血糖により膵β細胞の機能低下、即ち膵臓インスリン含量の低下を引き起こすと理解されている（Joslin's Diabetes Mellitus, Thirteenth Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, PA, U.S.A, 1994）。従って、インスリン分泌促進作用又はインスリン含量増加作用を有する医薬は、食後高血糖及び／若しくは空腹時血糖の是正、又は膵臓機能亢進に適したプロフィールを有し、1型糖尿病、2型糖尿病の治療及び予防に有用であると考えられる。

一方、日本国特許出願公開特開昭 50-88079 号には、下記一般式で示される化合物が鎮痛、抗炎症剤等として用いられることが記載されている（文献 1）。



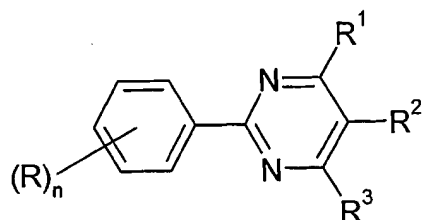
（式中の記号は公報参照。）

また、同特開昭 53-12877 号には、下記一般式で示される化合物が脳組織の酸素が不十分なために生じる脳欠陥に対して用いられることが記載されている（文献 2）。



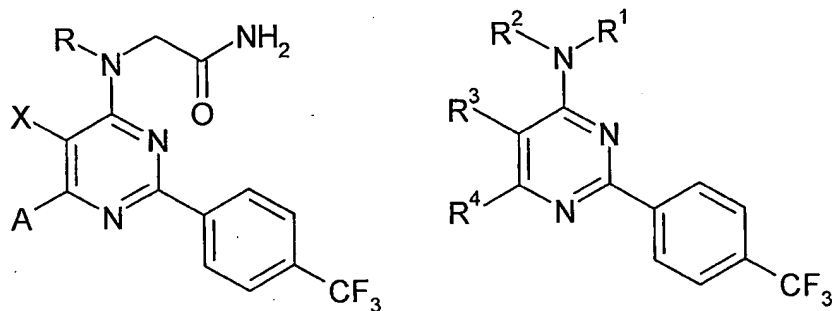
（式中の記号は公報参照。）

また、同特開昭 57-131702 号には、下記一般式で示される化合物が除草剤の植物毒性作用からの栽培植物保護剤として用いられることが記載されている（文献 3）。



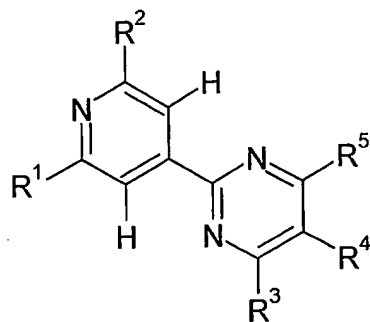
（式中の記号は公報参照。）

また、同特開 2001-139558 号及び同特開 2001-139560 号には、それぞれ下記一般式で示される化合物が抗リウマチ作用を有することが記載されている（文献 4 及び 5）。



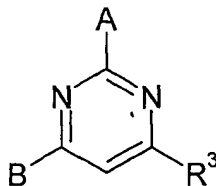
（式中の記号はそれぞれの公報参照。）

また、ドイツ国特許出願公開 DE 4034762 号には、下記一般式で示される化合物が植物の殺菌剤として用いられることが記載されている（文献 6）。



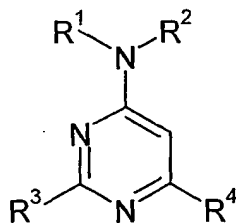
（式中の記号は公報参照。）

また、国際公開第 WO92/04333 号には、下記一般式で示される化合物が痴呆等の中樞疾患治療剤として用いられることが記載されている（文献 7）。



（式中の記号は公報参照。）

また、同 WO00/09496 号には、下記一般式で示される化合物が高血圧等の循環器疾患治療剤として用いられることが記載されている（文献 8）。



（式中の記号は公報参照。）

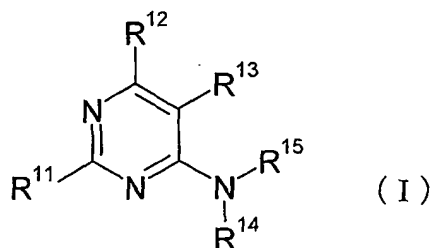
なお、文献 8 には多彩な疾患の一例として、高血圧等の循環器疾患以外に糖尿病が挙げられているが、データによる裏付けはない。さらに、該公報における一般式の R^4 については、請求の範囲には「(C₂-C₅)-アルキル、トリフルオロメチル又はアリール」がクレームされているが、実施例において具体的に開示されているのは、イソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル及びフェニルの化合物に限られている。

上述の通り、インスリン分泌促進剤及びインスリン含量増加剤は、1 型糖尿病、2 型糖尿病、インスリン抵抗性疾患、及び肥満の治療及び予防に有用であるため、さらに優れた効果を有するインスリン分泌促進剤及びインスリン含量増加剤の創製が切望されている。

発明の開示

本発明者等は、インスリン分泌促進作用又はインスリン含量増加作用を有する化合物について鋭意研究し、ピリミジン誘導体が上述の文献1～8のいずれにも記載されていない優れたインスリン分泌促進作用、及びインスリン含量増加作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明によれば、一般式（I）で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤及び／又は糖尿病治療剤が提供される。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

-R¹¹ : 式-A¹¹-D¹¹で示される基。

A¹¹ : 単結合、低級アルキレン又は低級アルケニレン。

D¹¹ : それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、若しくは非芳香族ヘテロ環。

R¹² : アリール、ハロゲン、-O-低級アルキル及び-OH からなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル又は-H。

R¹³ : -H、メチル又はフルオロ。

R¹⁴ : 1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル又は-H。

-R¹⁵ : 式-A¹⁵-D¹⁵で示される基。

A¹⁵ : 単結合又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン。

D¹⁵ : -H ; -O-低級アルキル ; 低級アルキル及びアリールからなる群より選択

される1つ又は2つの基で置換されていてもよいアミノ；又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環。]

このうち、好ましくは R^{12} がアリール、ハロゲン、-O-低級アルキル及び-OHからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル（但し、イソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル及びフェニルを除く。）である一般式（I）で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤及び／又は糖尿病治療剤であり；

さらに好ましくは A^{11} が単結合であり、 D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環であり、 R^{12} がメチル又はエチルであり、 R^{13} が-H又はフルオロであり、 R^{14} が-Hであり、 D^{15} が-H又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環である一般式（I）で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤及び／又は糖尿病治療剤であり；

特に好ましくは A^{11} が単結合であり、 R^{12} がメチル又はエチルであり、 R^{13} が-H又はフルオロであり、 R^{14} が-Hであり、 D^{15} が-H又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環であり、 D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ベンゾジオキソリル若しくはベンゾオキサジアゾリルである一般式（I）で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤及び／又は糖尿病治療剤である。

上記一般式（I）で示される本発明の医薬の有効成分である化合物は、インスリン分泌促進作用、インスリン含量増加作用及び血糖上昇抑制作用を有する

点に薬理学上の特徴を有する。上記一般式（I）で示される化合物には、新規化合物の他、文献1～8に開示された公知化合物をも包含する。しかし、上述の文献1～7には、これらの作用についての開示及び示唆はなく、また、文献8には、これらの作用についての具体的裏付けはない。

さらに、上記一般式（I）で示される本発明の医薬の有効成分である化合物には、表1に示される化合物番号1～9の試薬カタログ記載の化合物も含まれる。これらの化合物は、医薬用途はもちろんのこと、その他の用途についても全く報告されていない。従って、これらの化合物がインスリン分泌促進作用、又はインスリン含量増加作用を有し、1型糖尿病、2型糖尿病、インスリン抵抗性疾患及び／又は肥満の治療及び／又は予防に用いられることは全く知られていない。

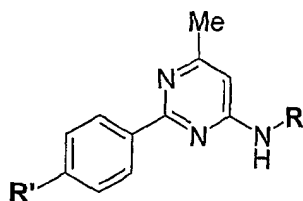
なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

No：化合物番号、

R、R'：一般式中の置換基（Me：メチル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、cHex：シクロヘキシル。なお、置換基の前の数字は置換位置を示す。従って、例えば4-MeO-Phは4-メトキシフェニルを示す。）、

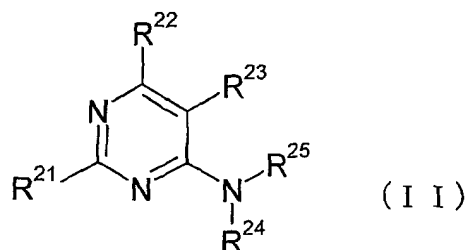
Comp：販売会社名、CN：カタログ番号。

(表 1)



No	R	R'	Comp (CN)
1	Me	Br	ASINEX (BAS0317961)
2	-(CH ₂) ₂ OH	Br	ASINEX (BAS0317975)
3	4-Me-Ph	Br	ASINEX (BAS0317972)
4	4-MeO-Ph	Br	ASINEX (BAS0317973)
5	Bn	Br	ASINEX (BAS0317966)
6	Ph	Br	ASINEX (BAS0317967)
7	cHex	Br	ASINEX (BAS0317981)
8	4-Me-Ph	H	CHEMBRIDGE (5340687)
9	4-MeO-Ph	H	CHEMBRIDGE (5340689)

また、本発明によれば、一般式 (I I) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩



[式中の記号は以下の意味を示す。

R²¹ : それぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環。

R²² : メチル又はエチル。

R²³ : -H 又はフルオロ。

R²⁴ : -H。

R²⁵ : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキル。

(但し、R²² がメチルであり、かつ、R²³ が-H である場合、

R²⁵ は置換されていない低級アルキル；

ジメチルアミノ若しくはジイソプロピルアミノでそれぞれ置換されているエチル若しくはプロピル；

低級アルキル及びフェニルからなる群より選択される同一又は異なる2つの基で置換されているカルバモイルで置換されているメチル；及び置換されていてもよいフェニルで置換されているメチルを除く。）

但し、

6-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン、
6-メチル-2-(4-メトキシフェニル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリミジン-4-アミン、

2-{{6-メチル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール、
2-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール、及び、
[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル](シクロヘキシル)アミンを除く。]；

好ましくは R^{25} が置換されていてもよい低級アルキルである一般式 (I I) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩；

さらに好ましくは R^{21} がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ベンゾジオキソリル若しくはベンゾオキサジアゾリルであり、 R^{25} がピリジル、オキシドピリジル及び-OH からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである一般式 (I I) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩；

特に好ましくは

3-(2-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

2-{{2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール、

- 3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[6-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
- 3-(2-{[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、
3-(2-{[2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ
チル)ピリジン 1-オキシド、
2-{[2-(3-クロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル][2-(ピリジン-3-イル)エチル]
アミン、
[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル](イソブチル)アミン、
[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル](シクロペンチル)アミン、
3-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロパニトリル、
2-{[2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
2-{[2-(4-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
2-{[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタ
ノール、
[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル](イソブチル)ア
ミン、
[2-(4-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](イソブチル)アミン、
2-{[2-(3-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
[2-(3-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](イソブチル)アミン、
[2-(3-クロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル][3-(ピリジン-3-イル)プロピ
ル]アミン、
2-{[6-メチル-2-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
2-{[2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](プロピル)アミン、
[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル][2-(ピリジン-3-イル)エチル]
アミン、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル][2-(ピリジン-4-イル)エチル]
アミン、

(アリル)[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミン、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル][(テトラヒドロフラン-2-イ
ル)メチル]アミン、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](イソブチル)アミン、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](2,2-ジメチルプロピル)アミ
ン、

3-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1-オール、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](3-メトキシプロピル)アミン、

1-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}ブタン-2-オール、

1-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-2-オール、

3-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1,2-ジ
オール、

(R)-2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1-
オール、

(±)-トランス-4-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}シク
ロヘキサノール、

N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](ピリジン-4-イルメチル)ア
ミン、

2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミ
ノ}エタノール、

4-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジ
ン 1-オキシド、

3-(2-{[6-メチル-2-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジ

- ン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(3-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロピル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3-クロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-ヨードフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 4-([2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ)メチル)ピリジン 1-オキシド、
- 5-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン-2(1H)-オン、
- 3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロピル)ピリジン 1-オキシド、

- 3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}-1-メチルエチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[6-エチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[6-メチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3,5-ジブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリ

ジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、若しくは、

3-(2-{[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、又はその製薬学的に許容される塩；

最も好ましくは、

3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、

3-(2-{[6-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、

3-(2-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、
3-(2-{[2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
3-(2-{[2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
3-(2-{[6-エチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、若しくは、
3-(2-{[6-メチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、又はその製薬学的に許容される塩；
並びに、これらのいずれかの化合物を有効成分とする医薬組成物、インスリン分泌促進剤及び／又は糖尿病治療剤が提供される。

一般式 (I I) で示される本発明化合物は、ピリミジン 4 位のアミノ基にそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキルが置換している点、及びピリミジン 6 位にメチル又はエチルが置換している点に化学構造上の特徴を有する。従って、一般式 (I I) で示される化合物は、文献 1～5 に開示される化合物のようにピリミジン 4 位のアミノ基が直接芳香環で置換されることはなく、文献 8 に開示される化合物のようにピリミジン 6 位がイソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル又はフェニルで置換されることもない。また、一般式 (I I) で示される化合物には、文献 6 及び 7 に具体的に開示された化合物は含まれない。

一般式 (I) 又は (I I) で示される化合物についてさらに説明すると、以下の通りである。

本明細書の一般式の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、C₁₋₆ のアルキルを意味し、具体的には例えば

メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル又はイソプロピル若しくはイソブチル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは C_{1-4} アルキルであり、さらに好ましくはメチル、エチルである。

「低級アルキレン」とは、 C_{1-6} のアルキルの2価基を意味し、具体的には例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン若しくはヘキシレン又はメチルエチレン等のこれらの構造異性体であり、好ましくは C_{1-4} アルキレンであり、さらに好ましくはメチレン、エチレンである。

「低級アルケニレン」とは、 C_{2-6} のアルケニルの2価基を意味し、好ましくはプロパ-1-エン-1,3-ジイル、ブタ-1-エン-1,4-ジイル、ブタ-2-エン-1,4-ジイルである。

「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の炭素環の1価基を意味し、これらの環は架橋されていてもよい。具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、ノルボルニル、アダマンチルである。

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至3環の芳香族炭化水素環の1価基を意味し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、さらに好ましくはフェニルである。

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至4個含有する縮合されていてもよい芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、ベンゾチオピラニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シ

ンノリニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキセピニル、カルバゾリルであり、これらの環を構成する窒素原子及び硫黄原子は酸化されていてもよく、また、これらの環は部分的に飽和されていてもよい。好ましくはフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、オキシドピリジル、ピラジル、インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、キノリル、オキシドキノリル、イソキノリル、クロメニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキセピニルであり、さらに好ましくは、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、オキシドピリジル、オキシドキノリル、ベンゾオキサジアゾリルである。

「非芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至4個含有する非芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフリル、テトラヒドロチオピラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニルであり、これらの環を構成する硫黄原子は酸化されていてもよい。好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルである。

「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。

本明細書において、「置換されていてもよい」若しくは「置換されている」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、各々の基に1つ以上置換基を有していてもよい。

D¹¹における「それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環」、D¹⁵における「それぞれ置換されて

いてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環」、 R^{21} における「それぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環」及び R^{25} における「置換されていてもよいシクロアルキル」において許容される置換基としては、以下の(1)乃至(8)に示される基が挙げられる。なお、「 R^A 」は、-OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す。

- (1) ハロゲン；
- (2) -OH、-O- R^A 、-O-アリール、-OCO- R^A 、オキソ (=O)；
- (3) -SH、-S- R^A 、-S-アリール、-SO- R^A 、-SO-アリール、-SO₂- R^A 、-SO₂-アリール、1つ又は2つの R^A で置換されていてもよいスルファモイル；
- (4) 1つ又は2つの R^A で置換されていてもよいアミノ、-NHCO- R^A 、-NHCO-アリール、-NHSO₂- R^A 、-NHSO₂-アリール、ニトロ；
- (5) -CHO、-CO- R^A 、-CO₂H、-CO₂- R^A 、1つ又は2つの R^A で置換されていてもよいカルバモイル、シアノ；
- (6) -OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び R^A からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはシクロアルキル；
- (7) -OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び R^A からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環；
- (8) 上記(1)乃至(7)に示される置換基より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

A¹⁵における「それぞれ置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン」及びR²⁵における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記（１）乃至（７）に示される基が挙げられる。但し、R²⁵における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としてオキシ（=O）を除く。

また、本明細書において、「インスリン含量増加」とは、好ましくは「インスリン産生促進に基づくインスリン含量増加」を意味する。

一般式（I）又は（I I）で示される化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学活性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、一般式（I）又は（I I）で示される化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明はこれらの異性体の分離したもの及び混合物が包含される。

また、一般式（I）又は（I I）で示される化合物は塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて、本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。なお、「芳香族ヘテロ環」及び「非芳香族ヘテロ環」の環を構成する窒素原子は、四級アンモニウム塩を形成していてもよい。四級アンモニウム塩を形成している場合、その窒素原子に結合する基としては低級アルキルが挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピルが挙げられる。また、その四

級アンモニウム塩の対イオンとなる陰イオンとしては、ハロゲン化物イオン、トリフラート、トシラート、メシラート等が挙げられ、特に、ハロゲン化物イオン（例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、三ヨウ化物イオン等）が好ましいが、これらに限定されるものではない。他の陰イオンとして、例えば硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸イオン等の無機陰イオン、フォルマート、アセタート、プロピオナート、オキサラート、マロナート等のカルボキシラート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等を挙げることができる。ハロゲン化物イオンでは、臭化物イオン又はヨウ化物イオンが好ましい。なお、陰イオンは、通常のイオン交換反応により、適宜好ましい陰イオンに変換できるものである。

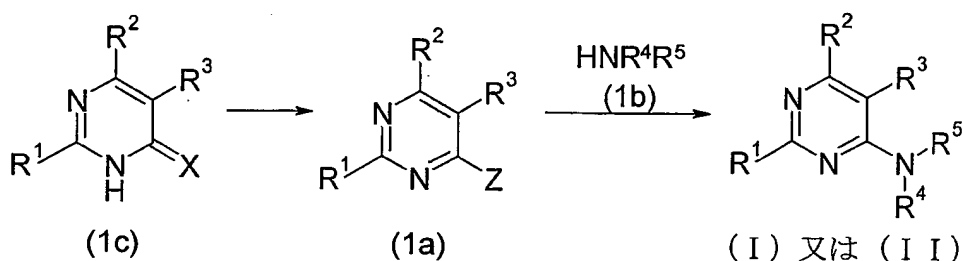
さらに、本発明は、本発明の医薬の有効成分である化合物若しくは本発明化合物又はその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明の医薬の有効成分である化合物又は本発明化合物には、生体内において代謝されて一般式（I）又は（I I）で示される化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明の医薬の有効成分である化合物又は本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)に記載されている基や、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻 分子設計 163-198 ページに記載されている基が挙げられる。

（製造法）

一般式（I）若しくは（I I）で示される化合物又はその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、即ち容易

に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかる後、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

<第一製法>



(式中、R¹は前述のR¹¹又はR²¹を、R²は前述のR¹²又はR²²を、R³は前述のR¹³又はR²³を、R⁴は前述のR¹⁴又はR²⁴を、R⁵は前述のR¹⁵又はR²⁵を、XはO又はSを、Zは脱離基を示す。以下同様。)

本製法は式(1a)で示される脱離基を有するピリミジン誘導体に対し、式(1b)で示されるアミン誘導体を作用させ、一般式(I)又は(II)で示される化合物を製造する方法である。

化合物(1a)におけるZで示される脱離基としては、反応条件下において化合物(1b)のアミノ基の水素原子と共にHZの形で脱離しうる基を意味し、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲノメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

化合物(1a)と化合物(1b)との反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存

在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；エーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジグライム等のエーテル類；メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2-プロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン等が挙げられるが、化合物 (1b) の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 20 °C～約 180 °C、好ましくは約 60 °C～約 130 °Cである。

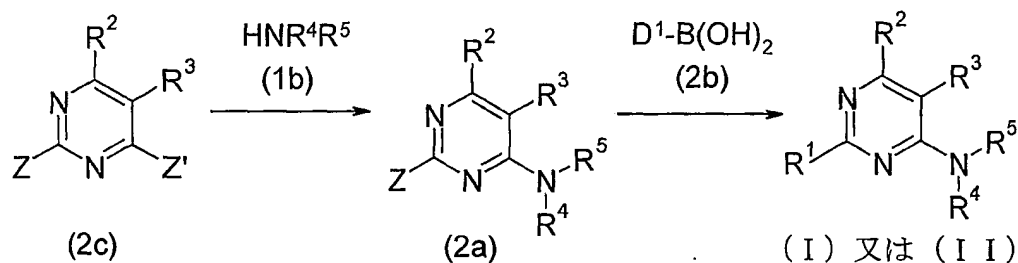
化合物 (1a) は、例えば式 (1c) で示されるピリミジノン又はピリミジンチオン誘導体を常法に従って、ハロゲン化またはスルホニル化することにより合成することができる。

本反応におけるハロゲン化は、例えば化合物 (1c) とオキシ塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化剤とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えば Y が酸素原子である場合の化合物 (1c) とメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のスルホニル化剤とを反応させることにより行われる。

化合物 (1c) は公知の方法、例えば J. Am. Chem. Soc., 74, 842, (1952)、Chem. Ber., 95, 937, (1962)、若しくは J. Org. Chem., 29, 2887, (1964) に記載の方法又はこれらに準じた方法により合成することができる。また、化合物 (1b) は市販されて

いるか、あるいは公知の方法により合成することができる。

<第二製法>



(式中、 D^1 はそれぞれ置換されていてもよいアリール又は芳香族ヘテロ環を、 Z' は脱離基を示す。以下同様。)

本製法は、式 (2a) で示される脱離基を有するピリミジン誘導体に対し、式 (2b) で示されるボロン酸誘導体を作用させ、前述の R^{11} 又は R^{21} において A^{11} 又は A^{21} が単結合を示し、 D^{11} 又は D^{21} がそれぞれ置換されていてもよいアリール又は芳香族ヘテロ環を示す場合の一般式 (I) 又は (II) で示される化合物を製造する方法である。

化合物 (2a) と化合物 (2b) との反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、芳香族炭化水素類、ケトン類、エーテル類、アルコール類、アセトニトリル、DMF、DMSO、水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、三級アミン等が挙げられる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ～ 約 $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ～ 約 $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ である。

また、本反応は遷移金属類或いは遷移金属-ホスフィン錯体を添加することにより円滑に進行する場合がある。これらの具体例としては、パラジウム担持炭素、ジクロロ[1,4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン]パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられるが、アメリカ合衆国特許公報

5550236 号に記載された具体例のものを用いることもできる。

化合物 (2a) は、例えば化合物 (1b) と式 (2c) で示される 2 つの脱離基を有するピリミジン誘導体とを反応させることにより合成することができる。本反応は前述の化合物 (1a) と化合物 (1b) との反応の方法又はこれらに準じた方法により行われる。

さらに、一般式 (I) 又は (I I) で示されるいくつかの化合物は、以上のようにして得られた化合物から公知のアルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。例えば、ピリジルをオキシドピリジルへ、又はキノリルをオキシドキノリルへ酸化する酸化反応としては、常圧又は加圧下、溶媒の不存在下又は酢酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸、クロロホルム、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ケトン類、水、硫酸、あるいはこれらの混合溶媒中で過酸化水素水、過酢酸、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸 (mCPBA)、オキシゾン等の過酸類、若しくは酸素を用いた反応を挙げることができる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 -20 °C ~ 約 100 °C、好ましくは約 0 °C ~ 約 60 °C である。

このようにして製造された本発明の医薬の有効成分である化合物又は本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施しその塩として、単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、沈澱、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して、常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的ラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。また、光学

活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の医薬の有効成分である化合物 (I) 及び本発明化合物 (I I) は、優れたインスリン分泌促進作用、インスリン含量増加作用及び血糖上昇抑制作用を有する。従って、一般式 (I) 又は (I I) で示される化合物は該作用に基づき、1 型糖尿病、2 型糖尿病、インスリン抵抗性疾患及び／又は肥満の治療及び／又は予防に有用である。

本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物の薬理作用は、以下の試験方法により確認された。

(1) インスリン分泌促進作用測定試験

本試験において、マウス膵 β 細胞株である MIN6 細胞を用いた被検化合物のインスリン分泌促進作用を検討した。以下に試験方法を示す。

24 穴プレートに 2×10^5 個 / 穴 (0.4 ml) になるように MIN6 細胞を蒔いた (培地は 25 mM グルコース入りの DMEM に FCS を 10% になるように加えたものを用いた)。2 日後に培地をアスピレーターで除き、37°C に暖めた 2.8 mM グルコースを含む KRB-HEPES (140 mM NaCl、3.6 mM KCl、0.5 mM NaH_2PO_4 、0.5 mM MgSO_4 、1.5 mM CaCl_2 、2 mM NaHCO_3 、0.1% BSA、10 mM HEPES (pH 7.4)) 1 ml で一度洗い、再度、同緩衝液 1 ml を入れて 30 分乃至 60 分間、37 °C でインキュベートした。上記緩衝液をアスピレーターで除き、16.8 mM グルコースを含む KRB-HEPES に被検化合物を各々 10 μM 添加したものを、各穴に 0.5 ml ずつ加え、22 分間 37 °C でインキュベートした。上記サンプルを分取し、2.0 μl -2.5 μl を PBS 50 μl に希釈して、インスリン濃度をファデセフインスリン RIA キット (ファルマシア・アップジョン社製) を用いて定量した。被検化合物は 100% DMSO に

溶解し、終濃度 0.1%で添加した。活性は DMSO を 100%としたときの相対比で表した。その結果を表 2 に示す。

なお、表中の化合物表記において、No は表 1 の化合物の化合物番号を、Ex は後述の実施例化合物の実施例番号を示す（表 4 において同様）。

(表 2)

化合物	インスリン分泌 促進作用(%)	化合物	インスリン分泌 促進作用(%)
No 1	150	Ex 1	159
No 3	144	Ex 6	138
No 4	143	Ex 54	154
No 6	143	Ex 188	151
No 7	145	Glibenclamide	122

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、強いインスリン分泌促進作用を示した。

(2) インスリン含量増加作用測定試験

本試験において、ヒトインスリンプロモーターを導入した細胞を用いた被検化合物のインスリンプロモーター活性を測定することにより、インスリン含量増加作用を検討した。以下に試験方法を示す。

<ヒトインスリンプロモーターレポータープラスミドの構築>

ヒトのインスリン遺伝子の 5'発現制御領域は、塩基配列が同定され (Nature 284, 26-32, 1980.)、世界中の多くの研究者により研究されている。転写因子結合部位として知られる複数のシス (cis) エLEMENTはマウスやラットのインスリン遺伝子の 5'発現制御領域にも共通に存在している (Diabetes 44, 1002-1004, 1995.)。これら種を越えて共通のシスELEMENTを含みプロモーター活性を示すのに十分と考えられる領域(本実施例では、-342 から+37 の領域。数字の+1 は Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 11572-11577, 1998.に示された想定上の転写開始点を表す)を、ヒトゲノム DNA (Cat. No. 6550-1; Clontech 社) を用いて 5'側に Hind III サイト、

3'側に Nco I サイトができるようにして PCR 増幅し、プラスミド pCR2.1-Topo (Cat. No. K455001、TA クローニングシステム; Invitrogen 社) にクローニングした。PCR の増幅条件は次の通りである。DNA ポリメラーゼ (Ampli Taq DNA ポリメラーゼ; Applied Biosystems 社) を用いて 1 サイクルあたり 94 °C で 30 秒間 2 本鎖 DNA を熱変性し、55 °C で 30 秒間プライマーを変性した 1 本鎖 DNA にアニーリングさせ、引き続き 72 °C で 1 分間 DNA 伸長反応させる。これを 30 サイクル繰り返した。つぎに、増幅断片がクローニングされたプラスミドを制限酵素 Hind III (宝酒造) と Nco I (宝酒造) を用いて消化することによりプラスミドから増幅断片を切り出し、ルシフェラーゼ遺伝子を含むプラスミド (ルシフェラーゼベクター pGV-B2, Cat. No. 306-04831; 東洋インキ) のルシフェラーゼ遺伝子の開始コドンの Nco I サイトとその 5' 上流に位置する Hind III サイトにクローニングした。クローニングしたヒトインスリンプロモーターの塩基配列は、ジデオキシターミネーター (dideoxy terminator) 法により DNA シークエンサー (ABI377 DNA Sequencer; Applied Biosystems 社) を用いて決定した。このようにして、ヒトインスリンプロモーターレポータープラスミド pIns-Luc380 (以下、プラスミド InsPro と称する) を構築した。なお、このプラスミドを細胞に導入し、このプラスミドに含まれるインスリンプロモーター部分が活性化されれば、ルシフェラーゼ遺伝子が生合成される。このルシフェラーゼ活性を測定することにより、インスリンプロモーター活性を測定することができる。

<インスリンプロモーター活性測定方法>

NIT 1 細胞 4×10^4 細胞に、トランスフェクション試薬 (FuGENE6; Boehringer Mannheim 社) を用いて、上記用法にて作製したプラスミド InsPro を 10 ng 導入し、96 穴プレートに播種した (培地は、10% 牛胎児血清 (FCS) を含む、ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 又は F-12 培地を用いた)。播種後、18~20 時間培養し、培地で希釈した被検化合物を加え、5% CO₂ 存在下、37 °C で 24 時間イ

ンキュベートした。培地を吸引し、細胞溶解液（細胞溶解液 LC β ; 東洋インキ）で溶解した後、そのルシフェラーゼ活性を、市販の測定キット（ピッカジーン発光キット ; 東洋インキ）及び測定装置（ML3000 microtiter plate luminometer; Dynatech Laboratories 社）を用いて測定した。被検化合物は 100% DMSO に溶解し、終濃度 0.1% で添加した。活性は DMSO を 100% としたときの相対比で表した。その結果を表 3 に示す。

(表 3)

化合物	インスリン プロモータ活性(%)	化合物	インスリン プロモータ活性(%)
Ex 128	469	Ex 167	430

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、強いインスリンプロモータ活性、即ち、インスリン含量増加作用を示した。

(3) 正常マウス経口糖負荷試験

本試験において、正常マウスを用いた被検化合物の糖負荷後の血糖上昇抑制作用について検討した。以下に試験方法を示す。

1 週間予備飼育した ICR マウス（雄、6 週齢）を 18~20 時間絶食し、被検動物として用いた。被検化合物は 5% ポリプロピレングリコール-5% Tween80 に溶解させ、グルコース負荷 5 分前（Nateglinide は 30 分前）に 10 mg/kg 腹腔内投与（Nateglinide 並びに実施例 186 及び 197 については経口投与）した。グルコース負荷後 30 分時の対照群に対する血糖低下率（%）を測定した。その結果を表 4 に示す。

(表 4)

化合物	血糖低下率(%)	化合物	血糖低下率(%)
No 1	27	Ex 197	28
No 2	32	Ex 337	33
Ex 186	25	Nateglinide	26

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、

正常マウス経口糖負荷試験において強い血糖低下作用を示した。

本発明の医薬は、一般式 (I) 又は (I I) で示される化合物の 1 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調整することができる。投与は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、経皮等による非経口投与のいずれの形態であつてもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1 種以上の活性物質が、少なくとも 1 つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、ラクトース等の安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸等の可溶化剤又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、EtOH を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射

剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、例えばラクトース等の安定化剤、可溶化剤又は溶解補助剤等の添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、成人1人あたり 0.1～500 mg が適当で、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合、1日の投与量は、成人1人あたり 0.01～100 mg が適当で、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、体重、性別等を考慮して、個々の場合に応じて適宜決定される。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

参考例 1

4-ブロモベンゾニトリル 18.20 g、クロロホルム 300ml 及び EtOH 100 ml の混合物に、攪拌しながら -65 °C で塩化水素ガスを 30 分間吹き込んだ後、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に炭酸アンモニウム 48 g 及び EtOH 400ml を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液に水 300 ml を加えた後 EtOH を

減圧留去し、析出した固体を濾取、水洗して、4-ブロモベンズアミジン塩酸塩 22.91 g を無色固体として得た。

参考例 1 と同様に、参考例 2 ～ 4 の化合物を得た。

参考例 5

3,4- (メチレンジオキシ) ベンゾニトリル 25.0 g、50%ヒドロキシルアミン水溶液 25 ml 及び MeOH 500 ml の混合物を、70 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 300 ml を加え析出した固体を濾取、水洗して、N-ヒドロキシ-3,4- (メチレンジオキシ) ベンズアミジン 27.83 g を無色固体として得た。

参考例 6

N-ヒドロキシ-3,4- (メチレンジオキシ) ベンズアミジン 27.83 g、無水酢酸 17.49 ml 及び酢酸 300 ml の混合物を室温で 5 時間攪拌した後、10%パラジウム担持炭素 4.11 g を加え水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣にエーテルを加え析出した固体を濾取して、3,4- (メチレンジオキシ) ベンズアミジン酢酸塩 32.40 g を無色固体として得た。

参考例 7

4-ブロモベンズアミジン塩酸塩 14.13 g の MeOH 250 ml 溶液にナトリウムメトキシド 9.72 g を加え室温で 30 分間攪拌後、アセト酢酸メチル 7.50 ml を加え 60 °C で 20 時間攪拌した。反応液に氷冷下で 1M HCl 水溶液 400 ml を加え、析出した固体を濾取、水洗して、2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-3H-ピリミジン-4-オン 13.98 g を無色固体として得た。

参考例 7 と同様に、参考例 8 ～ 10 の化合物を得た。

参考例 11

4-ブロモベンズアミジン 472 mg、プロピオール酸エチル 0.27 ml の EtOH 5 ml 溶液を 60°C に昇温後、KOH 175 mg の EtOH 4 ml 溶液を 15 分間で滴下し、80 °C で 6 時間攪拌した。室温に放冷後 1M HCl 水溶液 10 ml を加え、析出した固体を濾

取、水洗して、2-(4-ブロモフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン 97 mg を微黄色固体として得た。

参考例 1 2

2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-3H-ピリミジン-4-オン 8.80 g 及びオキシ塩化リン 80 ml の混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に氷水 100 ml 及び 1M NaOH 水溶液 150 ml を順に加え、析出した固体を濾取、水洗して、2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 10.13 g を無色固体として得た。

参考例 1 2 と同様に、参考例 1 3 ～ 1 5 の化合物を得た。

参考例 1 6

4-クロロ-2-(2,3-ジメトキシフェニル)-6-メチルピリミジン 1.29 g のジクロロメタン 50 ml 溶液に、-78 °C で 1M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 10.0 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に -78 °C で MeOH 30 ml を滴下した後、室温まで昇温した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取して、4-クロロ-2-(2,3-ジヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン 1.44 g を黄色固体として得た。

参考例 1 7

4-クロロ-2-[4-(メトキシメチル)フェニル]-6-メチルピリミジン 6.08 g 及び 2M HCl 水溶液 30 ml の 2-プロパノール 90 ml 溶液を室温で 2 時間攪拌した後、濃塩酸 15 ml を加え、さらに室温で 2 時間、50 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製して、4-クロロ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン 4.30 g を得た。

参考例 1 8

2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン 5.00 g、p-アニシジン 3.78 g 及びトリエチルアミン 4.30 ml の 2-プロパノール 50 ml 溶液を 70 °C で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 200 ml 及び飽和重曹水 30 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテル 120 ml を加え析出した固体を濾取して、N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-p-アニシジン 6.12 g を無色固体として得た。

参考例 19

60%水素化ナトリウム油分散体 90 mg の DMF 15ml 溶液に、氷冷下で N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-p-アニシジン 500 mg を加え室温で 15 分間攪拌した後、ヨウ化メチル 570 mg を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え EtOAc で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製して、N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-N-メチル-p-アニシジン 430 mg を無色固体として得た。

参考例 20

3-(2-アミノエチル)ピリジン 8.64 g の THF 200 ml 溶液に、氷冷下でジ-tert-ブチルジカルボナート 16.21 g を加え同温で 10 分間、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 100 ml 及び 1M NaOH 水溶液 30 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去して、2-(ピリジン-3-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル 15.90 g を橙色油状物として得た。

参考例 21

2-(ピリジン-3-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル 15.90 g のクロロホルム 300 ml 溶液に、氷冷下で 75% mCPBA 17.90g を加え同温で 1 時間、室温で 30 分間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩

水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：MeOH）で精製して、2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル 12.51 g を微黄色油状物として得た。

参考例 2 2

2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル 12.51 g と 4M HCl-EtOAc 溶液 150 ml の混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル 200 ml を加え析出した固体を濾取して、3-(2-アミノエチル)ピリジン 1-オキシド二塩酸塩 8.40 g を無色固体として得た。

参考例 2 3

水素化リチウムアルミニウム 1.15 g 及び THF 50 ml の混合物に、氷冷下で 2-メチルニコチン酸エチル 5.00 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下で水 2.5 ml 及び硫酸ナトリウム 30 g を順に加えセライト濾過した後、溶媒を減圧留去して、(2-メチルピリジン-3-イル)メタノール 3.87 g を微黄色油状物として得た。

参考例 2 4

塩化チオニル 23 ml に氷冷下で(2-メチルピリジン-3-イル)メタノール 3.86 g を加え室温で 15 分間攪拌した。反応液にトルエン 60 ml を加え溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に DMF 70 ml とシアン化カリウム 3.06 g を順に加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 200 ml を加え、EtOAc とクロロホルムの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製して、(2-メチルピリジン-3-イル)アセトニトリル 1.23 g を黄色油状物として得た。

参考例 2 5

60%水素化ナトリウム油分散体 3.60 g の THF 80 ml 溶液に、3-ピリジンアセトニトリル 4.76 g を加え室温で 2 時間攪拌した後、氷冷下でヨウ化メチル 11.86 g を加え室温で 13 時間攪拌した。反応液に氷水 200 ml を加え EtOAc で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去して、2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロピオニトリル 5.99 g を褐色油状物として得た。

参考例 26

(2-メチルピリジン-3-イル)アセトニトリル 1.20 g の EtOH 15 ml 及びアンモニア水 3 ml 溶液に、ラネーニッケル（懸濁液）1.5 ml を加え水素雰囲気下室温で 18 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、溶媒を減圧留去して、3-(2-アミノエチル)-2-メチルピリジン 1.05 g を黄緑色油状物として得た。

参考例化合物の構造と物理学的データを表 5 に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

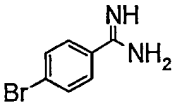
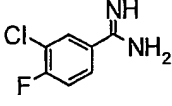
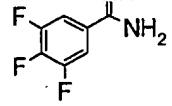
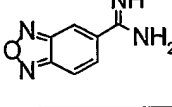
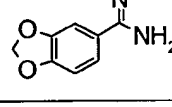
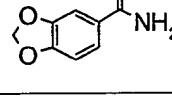
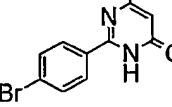
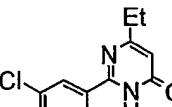
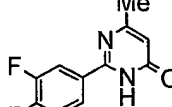
Rf : 参考例番号、

Data : 物理学的データ、FMS : 質量分析データ（特に記載がない場合は、FAB-MS(M+H)⁺データ）、NMR : NMR データ（(CH₃)₄Si を内部標準とし、特に記載がない場合は DMSO-*d*₆ を測定溶媒とする ¹H-NMR におけるピークの δ (ppm)）、

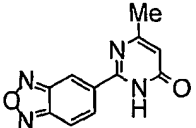
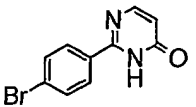
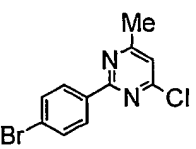
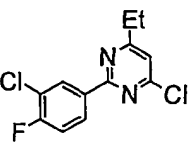
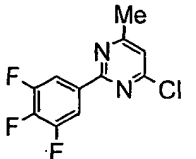
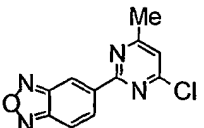
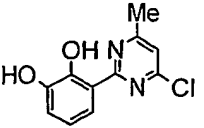
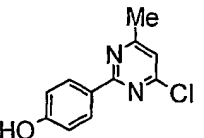
Salt : 塩（HCl : 塩酸塩、HBr : 臭化水素酸塩、AcOH : 酢酸塩、ox : シュウ酸塩、無記載 : フリー体）、

Structure : 化学構造式、Et : エチル、tBu : ターシャリーブチル。

(表 5)

Rf (Salt)	Structure	Data
1 (HCl)		FMS:199,201.
2		FMS:173.
3		FMS:175.
4		FMS:163.
5		FMS:181.
6 (AcOH)		FMS:165.
7		NMR:2.31(3H,s),6.32(1H,s),7.74(2H,d),8.07(2H,d).
8		NMR:1.21(3H,t),2.58(2H,q),6.27(1H,s),7.58(1H,dd),8.10-8.25(1H,m),8.35(1H,dd),12.25-13.00(1H,br).
9		FMS:241.

(表 5 続き)

Rf (Salt)	Structure	Data
10		FMS:229.
11		NMR:6.30-6.50(1H,br),7.74(2H,d),7.90-8.20(3H,m),12.75-12.95(1H,br).
12		NMR:2.56(3H,s),7.58(1H,s),7.75(2H,d),8.27(2H,d).
13		NMR:1.30(3H,t),2.84(2H,q),7.56(1H,t),7.58(1H,s),8.31(1H,ddd),8.38(1H,dd).
14		FMS:259.
15		FMS:247.
16		NMR:2.30(3H,s),6.78(1H,t),6.96(1H,dd),7.62(1H,s),7.70-7.80(1H,m).
17		NMR:2.50(3H,s),6.88(2H,d),7.40(1H,s),8.20(2H,d),10.09(1H,s).

(表 5 続き)

Rf (Salt)	Structure	Data
18		NMR:2.24(3H,s),3.75(3H,s),6.46(1H,s),6.95(2H,d),7.40(2H,d),9.68(1H,s).
19		NMR(CDCl ₃):2.20(3H,d),3.43(3H,s),3.86(3H,s),5.90(1H,brd),6.98(2H,d),7.12(2H,d).
20		NMR(CDCl ₃):1.43(9H,s),2.81(2H,t),3.32-3.45(2H,m),4.50-4.80(1H,br),7.24(1H,dd),7.53(1H,d),8.46(1H,d),8.48(1H,dd).
21		NMR(CDCl ₃):1.43(9H,s),2.79(2H,t),3.25-3.46(2H,m),4.60-5.00(1H,br),7.12-7.19(1H,m),7.20-7.26(1H,m),8.08-8.14(2H,m).
22 (HCl)		NMR:3.01-3.22(4H,m),7.75-7.87(1H,m),7.95-8.06(1H,m),8.10-8.50(3H,br),8.65-8.75(1H,m),8.81(1H,s),9.50-10.79(1H,br).
23		NMR:2.41(3H,s),4.51(2H,d),5.24(1H,t),7.19(1H,dd),7.69(1H,dd),8.30(1H,dd).
24		NMR(CDCl ₃):2.58(3H,s),3.71(2H,s),7.20(1H,dd),7.69(1H,d),8.49(1H,d).
25		NMR:1.74(6H,s),7.47(1H,ddd),7.95(1H,dd),8.57(1H,dd),8.77(1H,dd).
26		NMR(CDCl ₃):2.57(3H,s),2.70-2.85(2H,m),2.85-3.40(2H,m),7.07(1H,dd),7.43(1H,d),8.37(1H,d).

実施例 1

2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 284 mg、70%エチルアミン水溶液 1 ml 及び MeOH 2 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 60 °C で 3 時間攪拌後、70%エチルアミン水溶液 1 ml を加え更に 60 °C で 5 時間攪拌した。室温に放冷後、水 10 ml を加え、析出した固体を濾取、水洗して、N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]エチルアミン 198 mg を無色固体として得た。

実施例 2

4-{4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル}安息香酸メチル 100 mg、1M NaOH 水溶液 1 ml 及び MeOH 4 ml の混合物を 50 °C で 1.5 時間攪拌した。室温に放冷後、1M HCl 水溶液 1 ml 及び水 3 ml を加え、析出した固体を濾取、水洗して、4-{4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル}安息香酸 70 mg を無色固体として得た。

実施例 3

水素化リチウムアルミニウム 10 mg 及び THF 10 ml の混合物に、氷冷下で 4-{4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル}安息香酸メチル 90 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1M HCl 水溶液及び飽和重曹水を順に加え酢酸エチル (EtOAc) で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジイソプロピルエーテル及びヘキサンを加え析出した固体を濾取して、4-{4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル}ベンジルアルコール 88 mg を無色固体として得た。

実施例 4

2-[[6-メチル-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール 2.04 g の EtOAc 50 ml 及び THF 50 ml 溶液に、10%パラジウム担持炭素 350 mg を加え

水素雰囲気下室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧留去して、2-{{2-(4-アミノフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール 1.80 g を黄色固体として得た。

実施例 5

2-{{2-(4-アミノフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール 230 mg、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン 140 mg 及び酢酸 6 ml の混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に 1M NaOH 水溶液を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-{{2-[4-(1-ピロリル)フェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール 180 mg を得た。

実施例 6

N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-p-アニシジン 300 mg、4-メトキシフェニルボロン酸 220 mg、ジクロロ[1,4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン]パラジウム 32 mg、炭酸ナトリウム 250 mg、トルエン 10 ml、EtOH 4 ml 及び水 5 ml の混合物を加熱還流下 6 時間攪拌した。反応液に水を加え EtOAc で抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製して、N-[2-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-p-アニシジン 140 mg を無色粉状物として得た。

実施例 7

N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-4-フルオロアニリン 135 mg、2-(メトキシメトキシ)フェニルボロン酸 150 mg、ジクロロ[1,4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン]パラジウム 20 mg、炭酸ナトリウム 120 mg、トルエン 15 ml、EtOH 3 ml 及び水 5 ml を用い、実施例 97 と同様の操作を行って 4-フルオロ-N-{{2-[2-(メト

キシメトキシ)フェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}アニリン 150 mg を得た。
このものに 4M HCl 水溶液 10 ml 及び 2-プロパノール 20 ml を加え、50 °C で 3 時間攪拌した。反応液に 1M NaOH 水溶液を加え EtOAc で抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテル及びヘキサンを加え析出した固体を濾取して、4-フルオロ-N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アニリン 76 mg を微黄色固体として得た。

実施例 8

2-(3-{[2-(2-メトキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド 170 mg 及びピリジン塩酸塩 1.50 g の混合物を、200 °C で 20 分間攪拌した。反応液に重曹水を加え EtOAc で抽出した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : MeOH)で精製して 2-(3-{[2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミドを得た。このものに EtOH、エーテル及び 4M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出した固体を濾取して、2-(3-{[2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩 80 mg を得た。

実施例 9

実施例 119 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、実施例 119 の化合物が溶出した後の溶出画分より得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取して、(3-{[2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)酢酸 15 mg を得た。

実施例 10

2-(4-{[2-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)

ル)エタノール 290 mg 及び 48%臭化水素酸 20 ml の混合物を、100 °Cで 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加え EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : MeOH) で精製したのち、ジイソプロピルエーテル及びヘキサンを加え析出した固体を濾取して、4-(4-{[4-(2-ブロモエチル)フェニル]アミノ}-6-メチルピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジオール 72 mg を得た。

実施例 1 1

2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 7.1 mg 及びチオフェン-2-イルメチルアミン 28 mg の混合物を 80 °Cで 13 時間攪拌した後、DMF 2 ml 及び PS-ベンズアルデヒド(Argonaut Technologies 社製、1.22mmol/g)205 mg を加え室温で終夜攪拌した。反応液を濾過後溶媒を減圧留去して、N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-(チオフェン-2-イル)メチルアミン 9.8 mg を得た。

実施例 1 2

4-クロロ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン 200 mg、3-(2-アミノエチル)ピリジン-N-オキシド 二塩酸塩 779 mg、炭酸カリウム 1.02 g 及び 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 4 ml の混合物を 80 °Cで 22 時間攪拌した。室温に放冷後、水 15 ml 及び 1M NaOH 水溶液 5 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : MeOH) で精製して 3-(2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド 159 mg を微黄色固体として得た。

実施例 1 3

2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 2.00 g、3-(2-アミノエチル)ピリジン 2.50 g、ジイソプロピルエチルアミン 962 mg、ジオキサン 20 ml 及びト

ルエン 10 ml を用い、実施例 1 と同様の操作を行って[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル][2-(3-ピリジル)エチル]アミン 1.42 g を得た。このもののクロロホルム 20 ml 溶液に、75% mCPBA 1.40 g を加え室温で 22 時間攪拌後、75% mCPBA 0.20 g を加え更に 13 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 40 ml を加えクロロホルムで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：MeOH）で精製して、3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド 1.11 g を黄色油状物として得た。

実施例 1 4

1M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 5 ml に、氷冷下で 2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール シュウ酸塩 429 mg を加え室温で 8 時間攪拌後、更に氷冷下で 1M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 5 ml を加え徐々に室温まで上昇しながら 1.5 時間攪拌した。反応液に氷及び 1M NaOH 水溶液 30 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：MeOH）で精製した。得られた黄色固体 57 mg に EtOH、アセトニトリル及びシュウ酸 16 mg を加え、析出した固体を同混合溶媒から再結晶して、2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール シュウ酸塩 18 mg を無色粉状物として得た。

実施例 1 5

{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}酢酸 tert-ブチル 478 mg 及び 4M HCl-ジオキサン溶液 10 ml の混合物を室温で 21 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 50 ml を加え析出した固体を濾取して、{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}酢酸 塩酸塩 424 mg を微黄色固体として得た。

実施例 16

N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]エタン-1,2-ジアミン 242 mg、塩化メタンスルホニル 60 μ l、トリエチルアミン 0.16 ml 及び THF 5 ml の混合物を、室温で 5 分間攪拌した。反応液に水 15 ml を加え EtOAc で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣 283 mg に EtOH 及びシュウ酸 71 mg を加えた後、析出した固体を濾取しエーテルで洗浄して、N-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)メタンスルホンアミド シュウ酸塩 271 mg を微黄色固体として得た。

実施例 17

2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 1.00 g、アジ化ナトリウム 2.21 g 及びアセトニトリル 20 ml の混合物を 80 °C で 5 日間攪拌した後、アセトニトリル 10 ml 及び 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 4 ml を加え更に同温で 28 時間攪拌した。反応液に水 80 ml を加え析出した固体を濾取、水洗した。得られた微黄色固体 0.66 g にトリフェニルホスフィン 0.72 g 及び THF 15 ml を加え室温で 4 時間攪拌後、水 0.41 ml を加え更に室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 50 ml を加え EtOAc で抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製した。得られた無色非晶性固体 1.13 g と酢酸 600 mg、水 10 ml 及び EtOH 10 ml の混合物を 3 時間加熱還流した。室温に放冷後、飽和重曹水 120 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc〜クロロホルム：MeOH）で精製して、[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミン 558 mg を無色固体として得た。

実施例 18

N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]エタン-1,2-ジアミン 307 mg、ニコチン酸 135 mg、WSCD 塩酸塩 287 mg 及び THF 6ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 20ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去して、N-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ニコチンアミド 340 mg を微黄色固体として得た。

実施例 19

[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル][2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]アミン 145 mg 及びエチレンジアミン 2 ml の混合物を 110 °C で 11 日間攪拌した。室温に放冷後、EtOAc 20 ml を加え 1M HCl 水溶液 20 ml で抽出した。水層に 5M NaOH 水溶液 5 ml を加えクロロホルムで抽出後、MgSO₄ で乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム : MeOH : 28%アンモニア水）で精製した。得られた褐色油状物 66 mg に EtOH 及びシュウ酸 28 mg を加え、析出した固体を EtOH から再結晶して、N-[5-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン-2-イル]エタン-1,2-ジアミン シュウ酸塩 45 mg を褐色固体として得た。

実施例 20

4-(4-メチル-6-{[2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ピリミジン-2-イル)安息香酸 399 mg、1,1'-カルボニルジイミダゾール 369 mg、THF 8 ml 及びジオキサン 5 ml の混合物を 60 °C に加熱し、室温に放冷しながら終夜攪拌後、28%アンモニア水 8 ml を加え更に室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム : MeOH）で精製して、4-(4-メチル-6-{[2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ピリミジン-2-イル)ベンズアミド 110 mg を無色固体として得た。

実施例 2 1

N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-(ピリジン-3-イル)エチルアミン 84 mg、ヨウ化メチル 15 μ l 及び酢酸エチル 10 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌後、ヨウ化メチル 60 μ l を加え同温で 4 日間、更にヨウ化メチル 35 μ l を加え更に 6 日間攪拌した。溶媒を減圧留去して、ヨウ化 3-{2-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ]エチル}-1-メチルピリジニウム 100 mg を黄色非晶性固体として得た。

上記実施例化合物の構造と物理学的データを表 6 に示す。また、これらの実施例化合物と同様の製造法により得た実施例化合物の構造と物理学的データを表 7 ~ 1 2 に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

Ex : 実施例番号、

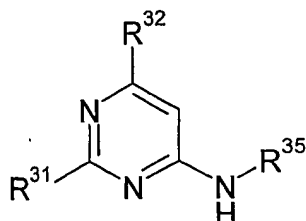
Salt : 塩 (HCl : 塩酸塩、HBr : 臭化水素酸塩、ox : シュウ酸塩、無記載 : フリー体)、

Syn : 製造法 (数字は同様に製造した実施例番号を示す)、

R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R⁴¹ : 一般式中の置換基 (nPr : ノルマルプルピル、iPr : イソプロピル、cPr : シクロプロピル、nBu : ノルマルブチル、iBu : イソブチル、nPen : ノルマルペンチル、cPen : シクロペンチル、cHep : シクロヘプチル、nor : ノルボルニル、adam : アダマンチル、naph : ナフチル、pipe : ピペリジニル、mor : モルホルル、pyrr : ピロリル、imid : イミダゾリル、Fur : フリル、The : チエニル、thia : チアゾリル、Py : ピリジル、oxPy : 1-オキシドピリジル、bthio : ベンゾチエニル、bthia : ベンゾチアゾリル、imidthia : イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、quin : キノリニル、oxquin : 1-オキシドキノリニル、Ac : アセチル、di : ジ、tri : トリ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば 5-Br-2-The は 5-ブロモチオフェン-2-イルを、-(CH₂)₂OH は 2-ヒドロキシエチルを、-(CH₂)₂-(2-Me-3-oxPy) は 2-(2-メチル-1-

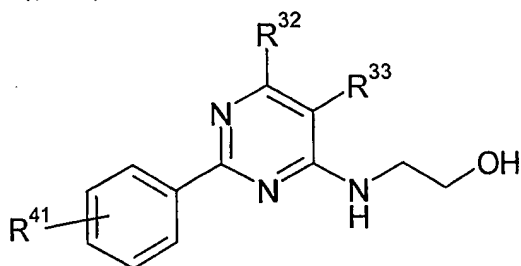
オキシドピリジン-3-イル)エチルを示す。)

(表 6)



Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	R ³⁵	FMS
1	4-Br-Ph	Me	Et	292.
2	4-HO ₂ C-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ OH	274.
3	4-(HOCH ₂)-Ph	Me	4-MeO-Ph	322.
4	4-H ₂ N-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ OH	245.
5	4-pyrr-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ OH	295.
6	4-MeO-Ph	Me	4-MeO-Ph	322.
7	2-HO-Ph	Me	4-F-Ph	296.
8	2-HO-Ph	Me	3-(Me ₂ NOCCH ₂)-Ph	363.
9	2-HO-Ph	Me	3-(HO ₂ CCH ₂)-Ph	336.
10	2,4-diOH-Ph	Me	4-(Br(CH ₂) ₂)-Ph	400.
11	4-Br-Ph	Me	-CH ₂ -2-The	360,362.
12	3-Cl-4-F-Ph	Et	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	373.
13	4-Br-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	385,387.
14(ox)	4-Br-Ph	-CH ₂ OH	-(CH ₂) ₂ OH	324.
15(HCl)	4-Br-Ph	Et	-CH ₂ -CO ₂ H	336,338.
16(ox)	4-Br-Ph	Et	-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ Me	399,401.
17	4-Br-Ph	Me	-H	264,266.
18	4-Br-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -NHCO-(3-Py)	412,414.
19(ox)	4-Br-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-(H ₂ N(CH ₂) ₂ HN)-3-Py)	427,429.
20	4-H ₂ NOC-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	350.
21	4-Br-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -(1-Me-3-Py ⁺ T ⁻)	383,385.

(表 7)

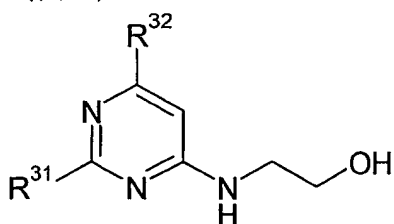


Ex (Salt)	R ⁴¹	R ³²	R ³³	FMS	Syn
22	-H	Me	-H	230.	1
23	4-Me	Me	-H	244.	1
24	4-Et	Me	-H	258.	1
25	4-iPr	Me	-H	272.	1
26	4-nBu	Me	-H	285.	1
27	4-tBu	Me	-H	286.	1
28	4-F	Me	-H	248.	1
29	3,4,5-triF	Me	-H	284.	1
30	3,4,5-triF	Et	-H	298.	1
31	2-Cl	Me	-H	264.	1
32	3-Cl	Me	-H	264.	1
33	3-Cl	Et	-H	278.	1
34	3-Cl-4-Me	Me	-H	276(M-H).	1
35	3-Cl-4-F	Me	-H	282.	1
36	3-Cl-4-F	Et	-H	296.	1
37	3,4-diCl	Me	-H	298.	1
38	3,4-diCl	Et	-H	312,314.	1
39	3,5-diCl	Me	-H	298.	1
40	3-Cl-4-OMe	Me	-H	294.	1
41	4-Cl	Me	-H	264.	1
42	4-Cl	Et	-H	278.	1
43	4-Cl-3-CF ₃	Me	-H	332.	1
44	4-Cl-3-NO ₂	Me	-H	309.	1
45	3-Br	Me	-H	308.	1
46	3-Br-4-F	Me	-H	326.	1
47	4-Br	-H	-H	294.	1
48	4-Br	Me	Me	322.	1
49(ox)	4-Br	Me	-F	326,328.	1
50	4-Br	Et	-H	322.	1
51	4-Br	nPr	-H	336.	1

(表 7 続き)

Ex (Salt)	R ⁴¹	R ³²	R ³³	FMS	Syn
52	4-Br	iPr	-H	336.	1
53	4-Br	-CHF ₂	-H	344.	1
54	4-Br	-CF ₃	-H	362.	1
55	4-Br	-CH ₂ OMe	-H	338,340.	1
56(HBr)	4-Br	Bn	-H	384.	1
57	4-Br-2-F	Me	-H	326.	1
58	4-I	Me	-H	356.	1
59	4-CF ₃	Me	-H	298.	1
60	4-CO ₂ Me	Me	-H	288.	1
61	3-NO ₂	Me	-H	274.	1
62	4-NO ₂	Me	-H	275.	1
63	4-SO ₂ NMe ₂	Me	-H	337.	1
64	4-OH	Me	-H	246.	1
65	4-OMe	Me	-H	260.	1
66	3,4-diOMe	Me	-H	290.	1
67	4-OCF ₃	Me	-H	313.	1
68	4-NMe ₂	Me	-H	273.	1
69	4-Ph	Me	-H	306.	1

(表 8)

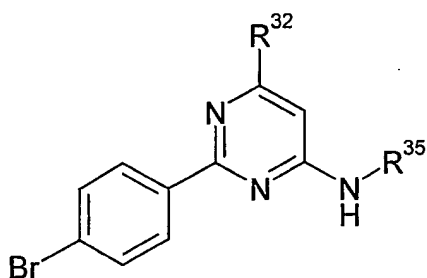


Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
70a	cHex	Me	326.	1
70b	2-nor	Me	338.	1
71a	2,6-diCl-Bn	Me	312.	1
71b	4-Br-Bn	Me	322.	1
72	-CH=CH(Ph)	Me	256.	1
73	1-naph	Me	280.	1
74	2-naph	Me	280.	1
75	5-Br-2-The	Me	314.	1
76(ox)	benzofuran-5-yl	Me	270.	1

(表 8 続き)

Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
77(ox)	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl	Me	272.	1
78	5-bthio	Me	286.	1
79	indol-5-yl	Me	269.	1
80	1-Me-1H-benzimidazol-5-yl	Me	284.	1
81	1,3-benzodioxol-5-yl	Me	274.	1
82	1,3-benzodioxol-5-yl	Et	288.	1
83	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl	Me	288.	1
84	3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl	Me	302.	1
85	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	272.	1
86	2,2-diMe-2H-benzopyran-6-yl	Me	312.	1
87	2,2-diMe-2H-3,4-dihydrobenzopyran-6-yl	Me	314.	4

(表 9)



Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
88(ox)	Et	Me	292,294.	1
89(ox)	Et	Et	306,308.	1
90(ox)	Et	nPr	320,322.	1
91	Me	cPr	304,306.	11
92(ox)	Et	cPr	317,319.	1
93	Me	nBu	320,322.	11
94(ox)	Et	nBu	334,336.	1
95(ox)	Me	-CH ₂ CH(Me) ₂	320,322.	1
96(ox)	Et	-CH ₂ CH(Me) ₂	334,336.	1
97(ox)	Et	nPen	348,350.	1
98(ox)	Et	-CH(Et) ₂	348,350.	1
99(ox)	Et	-CH ₂ -tBu	348,350.	1
100(ox)	Et	-CH ₂ CH(Et)CH ₃	348,350.	1
101	Me	-(CH ₂) ₂ -iPr	334,336.	11



(表 9 続き)

Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
102(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -iPr	348,350.	1
103(ox)	Et	cPen	346,348.	1
104(ox)	Me	cPen	332,334.	1
105(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -tBu	362,364.	1
106(ox)	Et	cHex	360,362.	1
107(ox)	Et	2-HO-cHex	376,378.	1
108(ox)	Et	trans-4-HO-cHex	376,378.	1
109	Et	1-HO-3-adam	428.	1
110(ox)	Et	-C ₁₈ H ₃₇	530,532.	1
111(ox)	Et	-CH ₂ CH=CH ₂	318,320.	1
112	Me	-CH(Me)CH ₂ OH	322,324.	11
113(ox)	Et	-(R)-CH(Me)CH ₂ OH	336,338.	1
114(ox)	Et	-(S)-CH(Me)CH ₂ OH	336,338.	1
115(ox)	Et	-CH(Et)CH ₂ OH	350,352.	1
116(ox)	Et	-CH(iPr)CH ₂ OH	364,366.	1
117(ox)	Et	-(S)-CH(iBu)CH ₂ OH	378,380.	1
118	Me	-CH ₂ CH(Me)OH	322,324.	11
119(ox)	Et	-CH ₂ CH(Me)OH	336,338.	1
120(ox)	Et	-CH ₂ CH(Et)OH	350,352.	1
121(ox)	Et	-CH ₂ CH(Ph)OH	398,400.	1
122	Me	-(CH ₂) ₃ -OH	322,324.	11
123(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -OH	336,338.	1
124(ox)	Et	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	364,366.	1
125(ox)	Et	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	352,354.	1
126(ox)	Et	-(CH ₂) ₄ -OH	350,352.	1
127	Me	-(CH ₂) ₅ -OH	350,352.	11
128(ox)	Et	-(CH ₂) ₅ -OH	364,366.	1
129(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	366,368.	1
130(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -OMe	322.	1
131(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -OMe	336,338.	1
132	Me	-(CH ₂) ₃ -OMe	336,338.	11
133(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -OMe	350,352.	1
134(ox)	Et	-CH ₂ -CO ₂ Et	364,366.	1
135	Et	-CH ₂ -CO ₂ tBu	392,394	1
136(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	350,352.	2
137	Et	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	378,380	1
138(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -CN	317,319.	1
139	Et	-(CH ₂) ₂ -CN	331,333	1

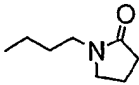
(表 9 続き)

Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
140	Me	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	307,309.	1
141(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	321,323.	1
142(ox)	Et	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂	351,353.	1
143(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NHPh	397,399.	1
144(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	349,351.	1
145(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NHAc	363,365.	1
146(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NHCO ₂ Me	379,381.	16
147	Me	-(CH ₂) ₃ -SMe	352,354.	11
148(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -SMe	366,368.	1
149	Me	4-F-Ph	358,360.	11
150	Me	3-(HOCH ₂)-Ph	370,372.	11
152	Me	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl	398,400.	11
153(ox)	Et	Bn	368.	1
154(ox)	Et	4-F-Bn	386.	1
155(ox)	Et	4-Me-Bn	382.	1
156(ox)	Et	4-MeO-Bn	398.	1
157(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -Ph	382,384.	1
158(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-F-Ph)	400,402.	1
159(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-Cl-Ph)	418.	1
160(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-Br-Ph)	462.	1
161(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-Ph)	396,398.	1
162(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-HO-Ph)	398,400.	1
163(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(2-MeO-Ph)	412,414.	1
164	Me	-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)	398,400.	11
165(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)	412.	1
166(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -Ph	396,398.	1
167(ox)	Et	-CH ₂ -2-Py	369,371.	1
168	Me	-CH ₂ -3-Py	355,357.	11
169(ox)	Et	-CH ₂ -3-Py	369,371.	1
170(ox)	Et	-CH ₂ -4-Py	369,371.	1
171(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -2-Py	383,385.	1
172	Me	-(CH ₂) ₂ -3-Py	369,371.	11
173a(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -3-Py	383,385.	1
173b	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-Cl-3-Py)	405.	1
174	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-Cl-3-Py)	405.	1
175	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-Me-3-Py)	383,385.	1
176	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-Me-3-Py)	383,385.	1

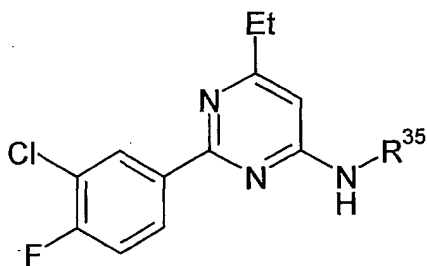
(表 9 続き)


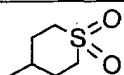
Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
177	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-MeO-3-Py)	399,401.	1
178	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-MeO-3-Py)	399,401.	1
179(HBr)	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-HO-3-Py)	385,387.	10
180(HBr)	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-HO-3-Py)	385,387.	10
181(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(6-HO-3-Py)	399,401.	10
182	Me	-CH ₂ CH(Ph)(3-Py)	445,447.	1
183(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -4-Py	383,385.	1
184	Me	-(CH ₂) ₂ -O-(3-Py)	385,387.	1
185(ox)	Me	-CH ₂ -3-oxPy	371,373.	13
186(ox)	Et	-CH ₂ -4-oxPy	385,387.	13
187(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -2-oxPy	385,387.	13
188(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	399.	13
189	nPr	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	413,415.	12
190(ox)	Me	-CH(Me)CH ₂ -3-oxPy	399,401.	13
191	Me	-CH ₂ CH(Me)-3-oxPy	399,401.	13
192	Me	-CH ₂ C(Me) ₂ -3-oxPy	413,415.	13
193	Me	-CH ₂ CH(Ph)-3-oxPy	461,463.	13
194	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-Me-3-oxPy)	383,385.	13
195(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-3-oxPy)	399,401.	13
196	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-Me-3-oxPy)	383,385.	13
197(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -4-oxPy	385,387.	13
198	Me	-(CH ₂) ₃ -3-oxPy	399,401.	13
199(ox)	Et	-CH ₂ -cPr	336,338.	1
200	Me		348,350.	11
201(ox)	Et		362,364.	1
202	Me	-CH ₂ -2-Fur	344,346.	11
203	Me	-(CH ₂) ₂ -2-The	374,376.	11
204(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -2-The	390.	1
205(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -(4-thia)	375,377.	1
206(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-5-thia)	389,391.	1
207(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -pipe	389,391.	1
208(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -mor	391,393.	1
209	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-bthia)	427.	1
210	Me	-(CH ₂) ₂ -(8-quin)	419.	1
211	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-quin)	419,421.	1

(表 9 続き)


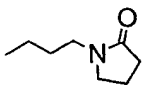
Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
212	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-oxquin)	435,437.	13
213(ox)	Et		403,405.	1
214	Me	-(CH ₂) ₃ -1-imid	372,374.	11
215(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -1-imid	386,388.	1
216(ox)	Me	-CH ₂ -CONH-(3-oxPy)	414.	13
217(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -O-(3-oxPy)	401,403.	13
218	Me	-(CH ₂) ₂ -NHCO-(3-oxPy)	430.	13
219	Me	-(CH ₂) ₂ -CONHCH ₂ -6-imidthia	471,473.	11
220(ox)	Et	-OCH ₂ CH(Me) ₂	350,352.	1
221(ox)	Et	-NHPh	369,371.	1
222	Me	-NH ₂	279,281.	1
223	Me	-CH ₂ -4-oxPy	371,373.	13

(表 10)

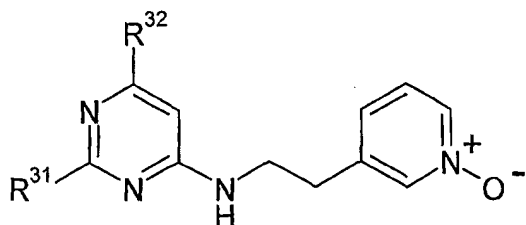


Ex (Salt)	R ³⁵	FMS	Syn
224	1,2-diEt-tetrahydro-pyrazol-3-yl	378.	1
225	-CH ₂ -(1-HO-cHex)	364.	1
226	-(CH ₂) ₂ -(indol-3-yl)	395.	1
227(HCl)	-(CH ₂) ₂ -(5-HO-indol-3-yl)	411.	1
228	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	295.	1
229	-(CH ₂) ₂ -NHCO-(3-Py)	400.	18
230	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ NMe ₂	402	18
231		352.	1
232		384.	13

(表 10 続き)

Ex (Salt)	R ³⁵	FMS	Syn
233	cPen	320.	11
234	2-(4-mor)-cPen	405.	11
235	(trans)-4-HO-cHex	350.	11
236	cHep	348.	11
237	4-(4-mor)-tetrahydrofuran-3-yl	407.	11
238	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	338.	11
239	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	326.	11
240	-CH ₂ -CH=CH ₂	292.	11
241	-CH ₂ -cPr	306.	11
242		336.	11
243	-CH ₂ -2-Fur	332.	11
244	-CH ₂ -2-The	348.	11
245	-CH ₂ -(5-Br-2-The)	426.	11
246	-CH ₂ -2-Py	343.	11
247	-CH ₂ -3-Py	343.	11
248	-CH ₂ -4-Py	343.	11
249	-CH ₂ -(5-Me-pyrazin-2-yl)	358.	11
250	-CH ₂ -1,3-benzodioxol-5-yl	386.	11
251	-(CH ₂) ₂ -(4-HO-Ph)	372.	11
252	-(CH ₂) ₂ -2-The	362.	11
253	-(CH ₂) ₂ -5-imid	346.	11
254	-(CH ₂) ₂ -3-Py	357.	11
255	-(CH ₂) ₂ -4-Py	357.	11
256	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	340.	11
257	-(CH ₂) ₃ -SMe	340.	11
258		377.	11
259	-(CH ₂) ₃ -1-imid	360.	11

(表 1 1)



Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
260	Ph	Me	307.	12
261	4-Et-Ph	Me	335.	12
262	4-iPr-Ph	Me	349.	12
263(ox)	3-F-Ph	Me	325.	12
264(ox)	3-F-Ph	Et	339.	12
265(ox)	2,4-diF-Ph	Me	343.	12
266(HCl)	2,4-diF-Ph	Et	357.	12
267(ox)	2,5-diF-Ph	Me	343.	12
268(ox)	2,5-diF-Ph	Et	357.	12
269(ox)	3,4-diF-Ph	Me	343.	12
270(ox)	3,4-diF-Ph	Et	357.	12
271	3,4,5-triF-Ph	Me	361.	12
272	3,4,5-triF-Ph	Et	375.	12
273(ox)	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	393.	12
274(ox)	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	407.	12
275	3-Cl-Ph	Me	341.	12
276	3-Cl-Ph	Et	355.	12
277	3-Cl-4-Me-Ph	Me	355.	12
278	3-Cl-4-F-Ph	Me	359.	12
279	3,4-diCl-Ph	Et	389,391.	12
280	3,4-diCl-Ph	Me	375.	12
281	3,5-diCl-Ph	Me	375.	12
282	4-Cl-Ph	Me	341.	12
283	4-Cl-Ph	Et	355.	12
284	3-Br-Ph	Me	385,387.	12
285	3-Br-4-F-Ph	Me	403,405.	12
286	4-I-Ph	Me	433.	12
287	4-MeO ₂ C-Ph	Me	365.	12
288	4-HO ₂ C-Ph	Me	351.	2
289	3-O ₂ N-Ph	Me	352.	12
290	3-O ₂ N-Ph	Et	366.	12

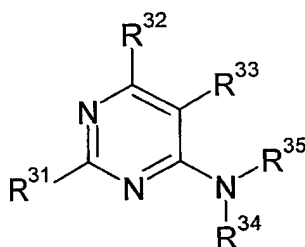
(表 1 1 続き)

Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
291	3-H ₂ N-Ph	Et	336.	4
292	1,3-benzodioxol-5-yl	Et	365.	12
293	1,3-benzodioxol-5-yl	Me	351.	12
294	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	349.	12
295	5-bthio	Me	363.	12
296	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	363.	12
297(HCl)	3,5-diF-Ph	Me	343.	12
298(HCl)	3,5-diF-Ph	Et	357.	12
299(HCl)	4-Cl-2-F-Ph	Me	359.	12
300(HCl)	4-Cl-2-F-Ph	Et	373.	12
301(HCl)	4-Cl-3-F-Ph	Me	359.	12
302(HCl)	4-Cl-3-F-Ph	Et	373.	12
303(HCl)	6-Cl-3-Py	Me	342.	12
304(HCl)	6-Cl-3-Py	Et	356.	12
305(HCl)	6-EtO-3-Py	Me	352.	12
306(HCl)	6-EtO-3-Py	Et	366.	12
307	5-Br-2-The	Me	391,393.	12
308	4-Py	Me	308.	12
309	5-Br-2-F-Ph	Me	403.	12
310	5-Br-2-F-Ph	Et	417.	12
311	2,3,5-triF-Ph	Et	375.	12
312	2,3,5-triF-Ph	Me	361.	12
313	2,3-diF-Ph	Me	343.	12
314	2,3-diF-Ph	Et	357.	12
315	2,2-diMe-2H-benzopyran-6-yl	Me	389.	12
316	2,4,5-triF-Ph	Me	361.	12
317	4-Br-2-F-Ph	Et	403.	12
318	4-Br-2-F-Ph	Me	417.	12
319	2,4,5-triF-Ph	Et	375.	12
320(ox)	4-F-Ph	Me	325.	12
321(ox)	4-F-Ph	Et	339.	12
322(ox)	3,5-diBr-Ph	Me	465.	12
323(ox)	3,5-diBr-Ph	Et	479.	12
324(ox)	3-Cl-5-F-Ph	Me	359.	12
325(ox)	3-Cl-5-F-Ph	Et	373.	12
326(ox)	3-Br-5-F-Ph	Me	403,405.	12
327(ox)	3-Br-5-F-Ph	Et	417,419.	12

(表 1 1 続き)

Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
328(ox)	4-Br-3-F-Ph	Me	403,405.	12
329(ox)	4-Br-3-F-Ph	Et	417,419.	12
330(ox)	3,5-diCl-Ph	Et	389.	12
331(ox)	3-Br-4-F-Ph	Et	417,419.	12
332(ox)	3-Br-Ph	Et	399,401.	12
333	2,3,4-tri-F-Ph	Me	361.	12
334	2,3,4-tri-F-Ph	Et	375.	12
335	4-NC-Ph	Me	332.	12
336	4-NC-Ph	Et	346.	12

(表 1 2)



Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁴	R ³⁵	FMS	Syn
337a	Ph	Me	H	H	4-(HOCH ₂ CH ₂)- -Ph	306.	11
337b (HBr)	3-Cl-Ph	Me	-H	-H	Me	234.	6
338	3-Cl-Ph	Et	-H	-H	-CH ₂ CH(Me) ₂	290.	1
339 (ox)	3-Cl-Ph	Me	-H	-H	-(CH ₂) ₃ -(3-Py)	339.	1
340 (ox)	3-Cl-Ph	Me	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -NH -(5-CN-2-Py)	365.	1
341	4-Cl-Ph	Et	-H	-H	-CH ₂ CH(Me) ₂	290.	1
342 (HCl)	4-Br-Ph	Me	-H	Me	-(CH ₂) ₂ -OH	322.	1
343	4-Br-Ph	Me	-F	-H	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	403,405.	12
344	4-OHC-Ph	Me	-H	-H	1,3-benzodioxol-5 -yl	334.	6
345	2-HO-Ph	Me	-H	-CH ₂ CF ₃	4-MeO-Ph	390.	7
346 (ox)	4-(HOCH ₂)-Ph	Me	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -(3-Py)	321.	3

(表 1 2 続き)

Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁴	R ³⁵	FMS	Syn
347	4-Py	Me	-H	-H	1,3-benzodioxol-5-yl	307.	1
348	1,3-benzodioxol-5-yl	Et	-H	-H	-CH ₂ CH(Me) ₂	300.	1
349 (ox)	3-Cl-4-F-Ph	Et	-H	-Me	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	337.	1

いくつかの実施例化合物の NMR データを表 1 3 に示す。

(表 1 3)

Ex	NMR
1	1.17(3H,t),2.28(3H,s),3.25-3.55(2H,br),6.25(1H,s),7.29(1H,s),7.65(2H,d),8.25(2H,d).
2	2.31(3H,s),3.32(2H,br),3.57-3.59(2H,m),4.77(1H,s),6.35(1H,s),7.46(1H,br),8.02(2H,d),8.41(2H,d),13.03(1H,s).
3	2.35(3H,s),3.76(3H,s),4.57(2H,brd),5.26(1H,brt),6.46(1H,s),6.97(2H,d),7.43(2H,d),7.61(2H,d),8.29(2H,d),9.33(1H,s).
4	(CDCl ₃):2.37(3H,s),3.59-3.62(2H,m),3.83(2H,t),5.10(1H,s),6.05(1H,s),6.69-6.72(2H,m),8.14-8.18(2H,m).
5	(CDCl ₃):2.42(3H,s),3.65-3.69(2H,m),3.88(2H,t),5.16(1H,s),6.16(1H,s),6.37(2H,t),7.16(2H,t),7.44-7.47(2H,m),8.39-8.42(2H,m).
6	2.33(3H,s),3.76(3H,s),3.83(3H,s),6.41(1H,s),6.97(2H,d),7.03(2H,d),7.61(2H,brd),8.29(2H,d),9.27(1H,s).
7	2.40(3H,s),6.55(1H,s),6.88-6.94(2H,m),7.22-7.30(2H,m),7.36(1H,dt),7.65-7.68(2H,m),8.26(1H,dd),9.82(1H,s),14.11(1H,s).
8	2.46(3H,s),2.84(3H,s),3.02(3H,s),3.73(2H,s),6.55(1H,s),6.96-7.05(3H,m),7.36(1H,t),7.43(1H,dt),7.57(2H,brd),7.58(1H,brs),8.18(1H,d),10.53(1H,brs).
9	(CDCl ₃):2.42(3H,s),3.72(2H,s),6.43(1H,s),6.84-7.02(3H,m),7.15(1H,d),7.32-7.43(4H,m),8.37(1H,dd).
10	2.35(3H,s),3.12(2H,t),3.74(2H,t),6.25(1H,d),6.37(1H,dd),6.47(1H,s),7.32(2H,d),7.61(2H,d),8.03(1H,d),9.74(1H,s),9.91(1H,s),13.90-14.40(1H,br).
12	1.21(3H,t),2.55(2H,q),2.87(2H,t),3.50-3.80(2H,m),6.28(1H,s),7.27(1H,d),7.33(1H,dd),7.42-7.55(2H,m),8.06(1H,d),8.18(1H,s),8.27-8.35(1H,m),8.41(1H,dd).
13	2.28(3H,s),2.86(2H,t),3.50-3.80(2H,m),6.27(1H,s),7.25(1H,d),7.32(1H,t),7.37-7.47(1H,m),7.65(2H,d),8.06(1H,d),8.18(1H,s),8.25(2H,d).
30	1.21(3H,t),2.50-2.60(2H,m),3.40-3.60(4H,m),4.74(1H,t),6.34(1H,s),8.07-8.12(2H,m).

(表 1 3 続き)

Ex	NMR
32	2.29(3H,s),3.40-3.55(2H,m),3.55-3.60(2H,m),6.34(1H,s),7.35-7.55(3H,m),8.24-8.30(2H,m).
33	1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.35-3.80(4H,m),4.77(1H,t),6.34(1H,s),7.10-7.45(1H,br),7.45-7.56(2H,m),8.25-8.38(2H,m).
36	1.22(3H,t),2.57(2H,q),3.30-3.75(4H,m),4.77(1H,t),6.33(1H,s),7.10-7.60(2H,m),8.25-8.38(1H,m),8.38-8.46(1H,dd).
37	(CDCl ₃):2.41(3H,s),3.64-3.66(2H,m),3.86-3.90(2H,m),5.18(1H,s),6.18(1H,s),7.50(1H,d),8.18-8.21(1H,m),8.46(1H,d).
38	1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.35-3.70(4H,m),4.77(1H,t),6.34(1H,s),7.20-7.60(1H,br),7.67(1H,d),8.28(1H,dd),8.45(1H,d).
42	1.22(3H,t),2.56(2H,q),3.35-3.55(2H,m),3.55-3.63(2H,m),4.76(1H,t),6.31(1H,s),7.15-7.45(1H,br),7.51(2H,d),8.34(2H,d).
61	(CDCl ₃):2.44(3H,s),3.68-3.72(2H,m),3.89-3.93(2H,m),5.24(1H,s),6.23(1H,s),7.61(1H,t),8.26-8.29(1H,m),8.70(1H,dd),9.22(1H,t).
82	1.20(3H,t),2.53(2H,q),3.36-3.54(2H,m),3.55-3.62(2H,m),4.75(1H,t),6.08(2H,s),6.23(1H,s),6.98(1H,d),7.10-7.35(1H,br),7.80(1H,d),7.94(1H,dd).
85	2.33(3H,s),3.42-3.61(4H,m),4.78(1H,t),6.41(1H,s),8.12(1H,dd),8.56(1H,dd),8.82(1H,s).
90 (ox)	0.94(3H,t),1.22(3H,t),1.59(2H,sextet),2.58(2H,q),3.20-3.50(2H,m),6.30(1H,s),7.51(1H,s),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
95 (ox)	0.93(6H,d),1.88(1H,septet),2.29(3H,s),3.10-3.40(2H,m),6.32(1H,s),7.52(1H,s),7.67(2H,d),8.23(2H,d).
96 (ox)	0.93(6H,d),1.22(3H,t),1.80-1.98(1H,m),2.57(2H,q),3.00-3.40(2H,m),6.32(1H,s),7.40-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.24(2H,d).
99 (ox)	0.94(9H,s),1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.15-3.45(2H,m),6.40(1H,s),7.35-7.55(1H,br),7.68(2H,d),8.25(2H,d).
104 (ox)	1.40-1.80(6H,m),1.90-2.05(2H,m),2.29(3H,s),4.15-4.55(1H,m),6.28(1H,s),7.48(1H,d),7.67(2H,d),8.23(2H,d).
108 (ox)	1.10-1.50(7H,m),1.70-2.00(4H,m),2.70-2.85(2H,m),3.30-3.55(1H,m),3.55-4.50(1H,m),6.57(1H,s),7.84(2H,d),8.21(2H,d),8.70-9.60(1H,br).
111 (ox)	1.21(3H,t),2.58(2H,q),3.90-4.20(2H,m),5.11(1H,dd),5.23(1H,dd),5.85-6.05(1H,m),6.32(1H,s),7.57-7.64(1H,m),7.66(2H,d),8.25(2H,d).
113 (ox)	1.17(3H,d),1.21(3H,t),2.57(2H,q),3.38(1H,dd),3.50(1H,dd),3.90-4.50(1H,m),6.31(1H,s),7.10-7.50(1H,br),7.67(2H,d),8.24(2H,d).
119 (ox)	1.12(3H,d),1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.00-3.60(2H,m),3.70-3.95(1H,m),6.37(1H,s),7.20-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
120 (ox)	0.91(3H,t),1.21(3H,t),1.28-1.60(2H,m),2.57(2H,q),3.10-3.70(3H,m),6.36(1H,s),7.25-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.24(2H,d).

(表 1 3 続き)

Ex	NMR
123 (ox)	1.22(3H,t),1.74(2H,quintet),2.58(2H,q),3.15-3.75(4H,m),6.31(1H,s),7.40-7.60(1H,br),7.68(2H,d),8.25(2H,d).
125 (ox)	1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.00-3.50(3H,m),3.50-3.80(2H,m),6.38(1H,s),7.00-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
133 (ox)	1.21(3H,t),1.81(2H,quintet),2.58(2H,q),3.24(3H,s),3.30-3.50(4H,m),6.29(1H,s),7.40-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
138 (ox)	2.32(3H,s),2.84(2H,t),3.60-3.70(2H,m),6.37(1H,s),7.67(2H,d),7.77(1H,s),8.26(2H,d).
170 (ox)	1.21(3H,t),2.59(2H,q),4.55-4.80(2H,m),6.39(1H,s),7.41(2H,d),7.63(2H,d),7.95-8.10(2H,m),8.18(2H,d),8.53(2H,d).
172 (ox)	2.29(3H,s),2.93(2H,t),3.55-3.80(2H,m),6.30(1H,s),7.35(1H,dd),7.59(1H,s),7.67(2H,d),7.74(1H,d),8.24(2H,d),8.43(1H,d),8.50(1H,s).
173a (ox)	1.21(3H,t),2.58(2H,q),2.95(2H,t),3.55-3.80(2H,m),6.30(1H,s),7.39(1H,dd),7.64(1H,s),7.68(2H,d),7.79(1H,d),8.25(2H,d),8.45(1H,d),8.53(1H,s).
180 (HBr)	2.45(3H,s),2.69(2H,t),3.52,3.73(total 2H,q),6.32-6.40(1H,m),6.57,6.87(total 1H,s),7.30-7.36(1H,m),7.50(1H,dd),7.90(2H,d),8.04,8.12(total 2H,d),9.35(1H,s),13.0-14.0(1H,br).
183 (ox)	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.96(2H,t),3.60-3.80(2H,m),6.29(1H,s),7.40(2H,d),7.57(1H,s),7.68(2H,d),8.25(2H,d),8.52(2H,d).
186	1.21(3H,t),2.58(2H,q),4.50-4.70(2H,m),6.36(1H,s),7.36(2H,d),7.63(2H,d),7.96(1H,t),8.15(2H,d),8.20(2H,d).
188 (ox)	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.87(2H,t),3.50-3.80(2H,m),6.29(1H,s),7.27(1H,d),7.34(1H,dd),7.48-7.58(1H,m),7.67(2H,d),8.07(1H,d),8.20(1H,s),8.25(2H,d).
190 (ox)	1.20(3H,d),2.27(3H,s),2.70-2.90(2H,m),4.40-4.60(1H,m),6.25(1H,s),7.22-7.32(2H,m),7.42(1H,d),7.66(2H,d),8.02(1H,d),8.14(1H,s),8.21(2H,d).
191	1.28(3H,d),2.26(3H,s),3.05-3.15(1H,m),3.50-3.70(2H,m),6.25(1H,s),7.25-7.45(3H,m),7.65(2H,d),8.04(1H,d),8.17(1H,s),8.24(2H,d).
197 (ox)	2.29(3H,s),2.89(2H,t),3.55-3.75(2H,m),6.29(1H,s),7.32(2H,d),7.54-7.62(1H,m),7.68(2H,d),8.14(2H,d),8.23(2H,d).
198	1.82-1.92(2H,m),2.28(3H,s),2.64(2H,t),3.30-3.50(2H,m),6.26(1H,s),7.24(1H,d),7.34(1H,t),7.37-7.43(1H,m),7.65(2H,d),8.08(1H,d),8.17-8.22(3H,m).
201 (ox)	1.21(3H,t),1.50-1.65(1H,m),1.70-2.00(3H,m),2.56(2H,q),3.00-3.60(2H,m),3.64(1H,dd),3.80(1H,dd),4.01(1H,quintet),6.36(1H,s),7.40-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
265 (ox)	2.28(3H,s),2.86(2H,t),3.30-4.00(2H,m),6.31(1H,s),7.00-7.50(4H,m),7.50-7.80(1H,br),7.80-8.50(3H,m).
266 (HCl)	1.24(3H,t),2.77(2H,q),3.06(2H,t),3.75-3.86(2H,m),6.74(1H,s),7.38(1H,dt),7.58(1H,dt),7.65-7.80(1H,m),7.80-8.10(2H,m),8.50-8.65(1H,m),8.72(1H,s).

(表 1 3 続き)

Ex	NMR
267 (ox)	2.29(3H,s),2.87(2H,t),3.30-4.00(2H,m),6.33(1H,s),7.26(1H,d),7.30-7.40(3H,m),7.55-7.80(2H,m),8.09(1H,d),8.17(1H,s).
268 (ox)	1.20(3H,t),2.57(2H,q),2.87(2H,t),3.40-3.80(2H,m),6.33(1H,s),7.27(1H,d),7.30-7.40(3H,m),7.55-7.80(2H,m),8.09(1H,d),8.18(1H,s).
269 (ox)	2.28(3H,s),2.87(2H,t),3.55-3.80(2H,m),6.28(1H,s),7.26(1H,d),7.30-7.35(1H,m),7.45-7.55(2H,m),8.06(1H,d),8.12-8.24(3H,m).
270 (ox)	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.87(2H,t),3.60-3.80(2H,m),6.28(1H,s),7.27(1H,d),7.30-7.35(1H,m),7.46-7.56(2H,m),8.06(1H,d),8.14-8.26(3H,m).
271	2.29(3H,s),2.86(2H,t),3.60-3.80(2H,m),6.28(1H,s),7.20-7.36(2H,m),7.44-7.60(1H,m),8.00-8.14(3H,m),8.18(1H,s).
272	1.20(3H,t),2.56(2H,q),2.86(2H,t),3.65-3.75(2H,m),6.29(1H,s),7.25-7.34(2H,m),7.40-7.60(1H,m),8.05-8.12(3H,m),8.18(1H,s).
275	2.29(3H,s),2.87(2H,t),3.55-3.80(2H,m),6.29(1H,s),7.26(1H,d),7.33(1H,dd),7.36-7.55(3H,m),8.06(1H,d),8.18(1H,s),8.23-8.30(2H,m).
276	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.88(2H,t),3.50-3.80(2H,m),6.29(1H,s),7.27(1H,d),7.33(1H,dd),7.40-7.55(3H,m),8.07(1H,d),8.18(1H,s),8.25-8.34(2H,m).
278	(CDCl ₃):2.40(3H,s),2.96(2H,t),3.73-3.77(2H,m),5.03(1H,s),6.10(1H,s),7.16-7.26(3H,m),8.10-8.12(1H,m),8.15(1H,s),8.25-8.29(1H,m),8.45(1H,dd).
279	(CDCl ₃):1.29(3H,t),2.66(2H,q),2.97(2H,t),3.65-3.83(2H,m),5.00-5.20(1H,br),6.11(1H,s),7.19(1H,d),7.24(1H,dd),7.50(1H,d),8.11(1H,d),8.15(1H,s),8.24(1H,dd),8.49(1H,d).
280	(CDCl ₃):2.40(3H,s),2.96(2H,t),3.72-3.77(2H,m),4.99(1H,s),6.11(1H,s),7.16-7.26(2H,m),7.51(1H,d),8.10-8.12(1H,m),8.15(1H,s),8.22(1H,dd),8.48(1H,d).
282	(CDCl ₃):2.41(3H,s),2.97(2H,t),3.70-3.77(2H,m),4.87(1H,s),6.10(1H,s),7.14-7.25(2H,m),7.39-7.43(2H,m),8.10-8.12(1H,m),8.15(1H,s),8.30-8.34(2H,m).
283	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.88(2H,t),3.68(2H,m),6.27(1H,s),7.26(1H,m),7.34(1H,m),7.42(1H,m),7.52(2H,d),8.08(1H,d),8.19(1H,s),8.34(2H,d).
286	(CDCl ₃):2.41(3H,s),2.97(2H,t),3.73-3.75(2H,m),4.82(1H,s),6.11(1H,s),7.14-7.26(2H,m),7.77-7.80(2H,m),8.09-8.14(4H,m).
289	(CDCl ₃):2.61(3H,s),2.96-3.01(2H,m),3.77-3.79(2H,m),5.19(1H,s),6.17(1H,s),7.26-7.29(2H,m),7.62(1H,t),8.10-8.13(1H,m),8.16(1H,s),8.27-8.30(1H,m),8.73(1H,dt),9.24(1H,t).
294	2.33(3H,s),2.90(2H,t),3.65-3.85(2H,m),6.36(1H,s),7.25-7.40(2H,m),7.50-7.70(1H,m),8.06(1H,d),8.08-8.15(1H,m),8.21(1H,s),8.54(1H,d),8.82(1H,s).
296	1.24(3H,t),2.61(2H,q),2.92(2H,t),3.60-3.85(2H,m),6.35(1H,s),7.30-7.41(2H,m),7.55-7.65(1H,m),8.07-8.14(2H,m),8.24(1H,s),8.53(1H,d),8.80(1H,s).
297 (HCl)	2.50(3H,s),3.03(2H,t),3.80-4.00(2H,m),6.63(1H,s),7.52-7.70(2H,m),7.70-7.85(1H,m),7.95-8.20(2H,m),8.35-8.52(1H,m),8.63(1H,s),9.50-9.90(1H,br).

(表 1 3 続き)

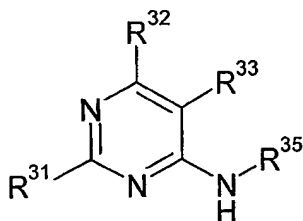
Ex	NMR
299 (HCl)	2.45(3H,s),2.95(2H,t),3.65-3.85(2H,m),6.65(1H,s),7.40-7.65(3H,m),7.78(1H,d),7.92(1H,t),8.29(1H,d),8.41(1H,s),9.60-9.80(1H,br).
300 (HCl)	1.24(3H,t),2.78(2H,q),2.90-3.25(2H,m),3.60-4.00(2H,m),6.76(1H,s),7.57(1H,d),7.62-8.20(4H,m),8.56(1H,d),8.71(1H,s),9.95-10.20(1H,br).
301 (HCl)	1.24(3H,t),2.78(2H,q),2.90-3.25(2H,m),3.60-4.00(2H,m),6.76(1H,s),7.57(1H,d),7.62-8.20(4H,m),8.56(1H,d),8.71(1H,s),9.95-10.20(1H,br).
302 (HCl)	1.25(3H,t),2.86(2H,q),3.05(2H,t),3.65-4.00(2H,m),6.67(1H,s),7.66(1H,t),7.75-7.95(2H,m),8.21(1H,d),8.45(1H,d),8.49(1H,d),8.68(1H,s),9.55-10.10(1H,br).
303 (HCl)	2.52(3H,s),3.09(2H,t),3.80-4.00(2H,m),6.67(1H,s),7.74(1H,t),7.82(1H,d),8.00(1H,d),8.61(1H,d),8.76(1H,dd),8.80(1H,s),9.31(1H,d),9.75-10.10(1H,br).
304 (HCl)	1.25(3H,t),2.86(2H,q),3.07(2H,t),3.65-4.00(2H,m),6.68(1H,s),7.70(1H,t),7.81(1H,d),7.93(1H,d),8.55(1H,d),8.60-8.80(2H,m),9.29(1H,s),9.55-10.00(1H,br).
309	2.27(3H,s),2.85(2H,t),3.57(2H,br),6.30(1H,s),7.17-7.36(3H,m),7.51(1H,s),7.61-7.70(1H,m),7.98-8.21(3H,m).
310	1.19(3H,t),2.55(2H,q),2.85(2H,t),3.58(2H,br),6.31(1H,s),7.18-7.37(3H,m),7.52(1H,s),7.61-7.71(1H,m),7.97-8.21(3H,m).
311	1.19(3H,t),2.56(2H,q),2.85(2H,t),3.50-3.70(2H,m),6.33(1H,s),7.20-7.36(2H,m),7.50-7.68(3H,m),8.07(1H,d),8.16(1H,s).
312	2.28(3H,s),2.86(2H,t),3.50-3.70(2H,m),6.32(1H,s),7.15-7.40(2H,m),7.45-7.70(3H,m),8.06(1H,d),8.16(1H,s).
316	2.27(3H,s),2.85(2H,t),3.50-3.65(2H,m),6.29(1H,br),7.22(1H,d),7.29-7.34(1H,m),7.46-7.64(2H,m),7.88-8.02(1H,m),8.06(1H,d),8.14(1H,s).
317	2.27(3H,s),2.84(2H,t),3.57(2H,br),6.29(1H,s),7.22(1H,d),7.32(1H,t),7.42-7.54(2H,m),7.60(1H,dd),7.80-7.97(1H,m),8.07(1H,d),8.14(1H,s).
318	1.18(3H,t),2.54(2H,q),2.85(2H,t),3.58(2H,br),6.31(1H,s),7.17-7.26(1H,d),7.33(1H,t),7.42-7.54(2H,m),7.60(1H,dd),7.83-7.98(1H,m),8.07(1H,d),8.15(1H,s).
319	1.18(3H,t),2.54(2H,q),2.85(2H,t),3.50-3.65(2H,m),6.29(1H,s),7.23(1H,d),7.30-7.35(1H,m),7.45-7.55(1H,m),7.59(1H,dt),7.90-8.02(1H,m),8.06(1H,d),8.15(1H,s).
322 (ox)	2.29(3H,s),2.87(2H,t),3.30-4.10(2H,m),6.31(1H,s),7.20-7.40(2H,m),7.45-7.75(1H,br),7.94(1H,t),8.06(1H,d),8.18(1H,s),8.42(2H,d).
324 (ox)	2.30(3H,s),2.88(2H,t),3.30-4.05(2H,m),6.32(1H,s),7.20-7.45(2H,m),7.45-7.70(2H,m),7.99(1H,d),8.08(1H,d),8.14(1H,s),8.20(1H,s).
326 (ox)	2.30(3H,s),2.88(2H,t),3.35-4.05(2H,m),6.32(1H,s),7.20-7.45(2H,m),7.45-7.75(2H,m),8.02(1H,d),8.09(1H,d),8.21(1H,s),8.29(1H,s).
328 (ox)	2.43(3H,s),2.93(2H,t),3.40-4.05(2H,m),6.51(1H,s),7.39(2H,d),7.94(1H,t),8.09(1H,d),8.14(1H,s),8.26(1H,d),8.31(1H,s).
338	(CDCl ₃):1.01(6H,d),1.32(3H,t),1.85-2.01(1H,m),2.68(2H,q),3.05-3.30(2H,m),4.80-5.10(1H,br),6.10(1H,s),7.32-7.41(2H,m),8.23-8.29(1H,m),8.35-8.39(1H,m).

(表 1 3 続き)

Ex	NMR
339 (ox)	1.85-1.95(2H,m),2.30(3H,s),2.71(2H,t),3.20-3.60(2H,m),6.30(1H,s),7.35(1H,dd),7.46-7.60(3H,m),7.71(1H,d),8.19(1H,d),8.26(1H,s),8.36-8.56(2H,m).
341	(CDCl ₃):1.01(6H,d),1.31(3H,t),1.85-2.01(1H,m),2.68(2H,q),3.05-3.30(2H,m),4.80-5.05(1H,br),6.09(1H,s),7.39(2H,d),8.32(2H,d).
343	2.32(3H,m),2.92(2H,t),3.74(2H,m),7.25(1H,m),7.31(1H,m),7.65(2H,d),7.69(1H,m),8.05(1H,m),8.16-8.20(3H,m).
348	(CDCl ₃):1.00(6H,d),1.30(3H,t),1.84-2.00(1H,m),2.66(2H,q),3.00-3.30(2H,m),4.75-5.05(1H,br),6.00(2H,s),6.04(1H,s),6.86(1H,d),7.88(1H,d),7.97(1H,dd).

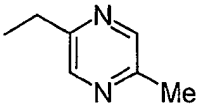
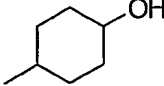
以下、表 1 4～1 8 に本発明の医薬の有効成分である化合物又は本発明化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や、実施例記載の方法、及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に合成することができる。

(表 1 4)

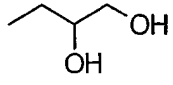
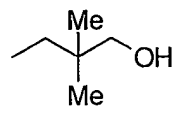


No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A1	2,5-diF-Ph	Me	H	
A2	3,4-diF-Ph	Me	H	
A3	3,5-diF-Ph	Me	H	
A4	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A5	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A6	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A7	4-Br-Ph	Me	F	
A8	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A9	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A10	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A11	2,5-diF-Ph	Et	H	
A12	3,4-diF-Ph	Et	H	

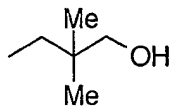
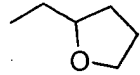
(表 1 4 続き)

No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A13	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A14	4-Cl-Ph	Et	H	
A15	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A16	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A17	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A18	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A19	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A20	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A21	2,3,5-triF-Ph	Et	H	
A22	2,5-diF-Ph	Me	H	
A23	3,4-diF-Ph	Me	H	
A24	3,5-diF-Ph	Me	H	
A25	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A26	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A27	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A28	4-Br-Ph	Me	F	
A29	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A30	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A31	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A32	2,5-diF-Ph	Et	H	
A33	3,4-diF-Ph	Et	H	
A34	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A35	4-Cl-Ph	Et	H	
A36	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A37	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A38	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A39	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A40	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A41	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A42	2,3,5-triF-Ph	Et	H	

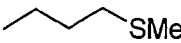
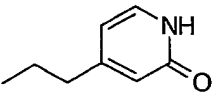
(表 1 4 続き)

No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A43	2,5-diF-Ph	Me	H	
A44	3,4-diF-Ph	Me	H	
A45	3,5-diF-Ph	Me	H	
A46	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A47	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A48	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A49	4-Br-Ph	Me	F	
A50	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A51	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A52	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A53	2,5-diF-Ph	Et	H	
A54	3,4-diF-Ph	Et	H	
A55	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A56	4-Cl-Ph	Et	H	
A57	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A58	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A59	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A60	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A61	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A62	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A63	2,3,5-triF-Ph	Et	H	
A64	2,5-diF-Ph	Me	H	
A65	3,4-diF-Ph	Me	H	
A66	3,5-diF-Ph	Me	H	
A67	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A68	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A69	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A70	4-Br-Ph	Me	F	
A71	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A72	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A73	2,3,5-triF-Ph	Me	H	

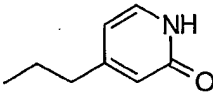
(表 1 4 続き)

No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A74	2,5-diF-Ph	Et	H	
A75	3,4-diF-Ph	Et	H	
A76	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A77	4-Cl-Ph	Et	H	
A78	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A79	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A80	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A81	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A82	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A83	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A84	2,3,5-triF-Ph	Et	H	
A85	2,5-diF-Ph	Me	H	
A86	3,4-diF-Ph	Me	H	
A87	3,5-diF-Ph	Me	H	
A88	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A89	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A90	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A91	4-Br-Ph	Me	F	
A92	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A93	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A94	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A95	2,5-diF-Ph	Et	H	
A96	3,4-diF-Ph	Et	H	
A97	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A98	4-Cl-Ph	Et	H	
A99	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A100	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A101	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A102	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A103	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A104	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A105	2,3,5-triF-Ph	Et	H	

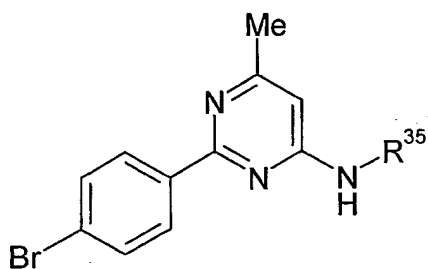
(表 1 4 続き)

No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A106	2,5-diF-Ph	Me	H	
A107	3,4-diF-Ph	Me	H	
A108	3,5-diF-Ph	Me	H	
A109	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A110	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A111	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A112	4-Br-Ph	Me	F	
A113	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A114	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A115	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A116	2,5-diF-Ph	Et	H	
A117	3,4-diF-Ph	Et	H	
A118	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A119	4-Cl-Ph	Et	H	
A120	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A121	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A122	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A123	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A124	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A125	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A126	2,3,5-triF-Ph	Et	H	
A127	2,5-diF-Ph	Me	H	
A128	3,4-diF-Ph	Me	H	
A129	3,5-diF-Ph	Me	H	
A130	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A131	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A132	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A133	4-Br-Ph	Me	F	
A134	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A135	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A136	2,3,5-triF-Ph	Me	H	

(表 1 4 続き)

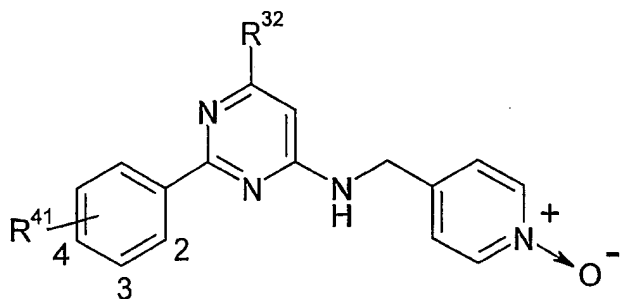
No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A137	2,5-diF-Ph	Et	H	
A138	3,4-diF-Ph	Et	H	
A139	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A140	4-Cl-Ph	Et	H	
A141	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A142	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A143	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A144	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A145	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A146	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A147	2,3,5-triF-Ph	Et	H	

(表 1 5)



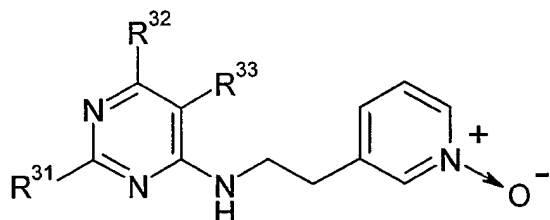
No	R ³⁵	No	R ³⁵
A148	-(CH ₂) ₂ -(5-Me-3-oxPy)	A156	-CH ₂ -CH(CH ₂ OH)-3-oxPy
A149	-(CH ₂) ₂ -(5-Cl-3-oxPy)	A157	-CH ₂ -CH(CONH ₂)-3-oxPy
A150	-(CH ₂) ₂ -(5-MeO-3-oxPy)	A158	-CH ₂ -5-oxquin
A151	-(CH ₂) ₂ -(4-Cl-3-oxPy)	A159	-(CH ₂) ₂ -3-oxquin
A152	-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-3-oxPy)	A160	-(CH ₂) ₂ -8-oxquin
A153	-(CH ₂) ₂ -(5-OH-3-oxPy)	A161	-(CH ₂) ₂ -S-3-oxPy
A154	-CH ₂ -CH(CO ₂ Et)-3-oxPy	A162	-(CH ₂) ₂ -NH-3-oxPy
A155	-CH ₂ -CH(CO ₂ H)-3-oxPy	A163	-(CH ₂) ₂ -N(Me)-3-oxPy

(表 1 6)



No	R ⁴¹	R ³²	No	R ⁴¹	R ³²
A164	3-Cl	Me	A169	4-I	Me
A165	3-NO ₂	Me	A170	3-Cl	Et
A166	3,4-diCl	Me	A171	3,4-diCl	Et
A167	3-Cl-4-F	Me	A172	3-Cl-4-F	Et
A168	4-Cl	Me			

(表 1 7)

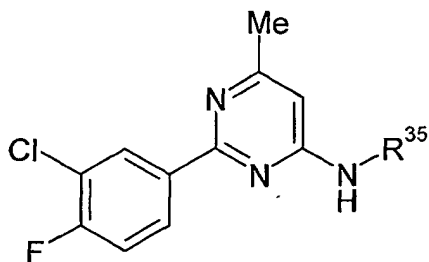


No	R ³¹	R ³²	R ³³	No	R ³¹	R ³²	R ³³
A173	indol-5-yl	Me	H	A194	2,5-diF-Ph	Et	F
A174	benzofuran-5-yl	Me	H	A195	3,5-diF-Ph	Me	F
A175	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl	Me	H	A196	4-Cl-2-F-Ph	Me	F
A176	3-Br-4-Cl-Ph	Me	H	A197	4-Cl-2-F-Ph	Et	F
A177	3,4,5-triF-Ph	Me	F	A198	4-Cl-3-F-Ph	Me	F
A178	3,4,5-triF-Ph	Et	F	A199	4-Cl-3-F-Ph	Et	F
A179	4-Cl-Ph	Et	F	A200	5-Br-2-F-Ph	Me	F
A180	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	F	A201	5-Br-2-F-Ph	Et	F
A181	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	F	A202	3-(1-Me-pyrr)	Me	H

(表 1 7 続き)

No	R ³¹	R ³²	R ³³	No	R ³¹	R ³²	R ³³
A182	3,4-diF-Ph	Me	F	A203	4-pipe	Me	H
A183	3,4-diF-Ph	Et	F	A204	4-(1-Ac-pipe)	Me	H
A184	4-Br-3,5-diF-Ph	Me	H	A205	4-Br-3,5-diF-Ph	Et	H
A185	4-Cl-3,5-diCl-Ph	Me	H	A206	4-Cl-3,5-diCl-Ph	Et	H
A186	5-Br-3-Py	Me	H	A207	5-Br-3-Py	Et	H
A187	5-Br-2-Py	Me	H	A208	5-Br-2-Py	Et	H
A188	5-Br-pyrimidin-3-yl	Me	H	A209	5-Br-pyrimidin-3-yl	Et	H
A189	3-Cl-4,5-diF-Ph	Me	H	A210	3-Cl-4,5-diF-Ph	Et	H
A190	4-Cl-2,5-diF-Ph	Me	H	A211	4-Cl-2,5-diF-Ph	Et	H
A191	5-Cl-2,4-diF-Ph	Me	H	A212	5-Cl-2,4-diF-Ph	Et	H
A192	5-Cl-3-Py	Me	H	A213	5-Cl-3-Py	Et	H
A193	2,5-diF-Ph	Me	F	A214	2,3,5-triF-Ph	Me	F

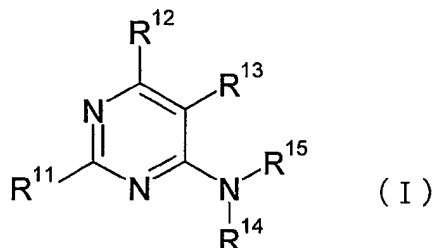
(表 1 8)



No	R ³⁵	No	R ³⁵
A215		A217	
A216	-(CH ₂) ₂ -(5-MeO-3-oxPy)	A218	-(CH ₂) ₂ -(4-Cl-3-oxPy)

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

$-R^{11}$: 式-A¹¹-D¹¹で示される基。

A¹¹ : 単結合、低級アルキレン又は低級アルケニレン。

D¹¹ : それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環。

R¹² : アリール、ハロゲン、-O-低級アルキル及び-OH からなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル又は-H。

R¹³ : -H、メチル又はフルオロ。

R¹⁴ : 1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル又は-H。

$-R^{15}$: 式-A¹⁵-D¹⁵で示される基。

A¹⁵ : 単結合又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン。

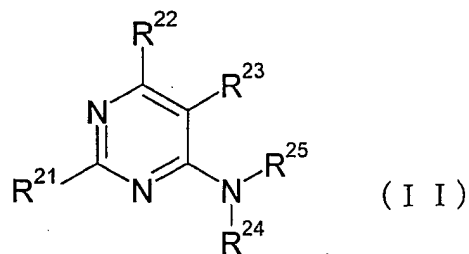
D¹⁵ : -H ; -O-低級アルキル ; 低級アルキル及びアリールからなる群より選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよいアミノ ; 又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環。]

2. R¹² がアリール、ハロゲン、-O-低級アルキル及び-OH からなる群より選択

される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル（但し、イソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル及びフェニルを除く。）である請求の範囲1記載の医薬。

3. A^{11} が単結合であり、
 D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環であり、
 R^{12} がメチル又はエチルであり、
 R^{13} が-H 又はフルオロであり、
 R^{14} が-H であり、
 D^{15} が-H 又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環である請求の範囲2記載の医薬。
4. D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ベンゾジオキソリル若しくはベンゾオキサジアゾリルである請求の範囲3記載の医薬。
5. 請求の範囲1記載の一般式（I）で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン含量増加剤。
6. R^{12} がアリール、ハロゲン、-O-低級アルキル及び-OH からなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル（但し、イソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル及びフェニルを除く。）である請求の範囲5記載の医薬。
7. A^{11} が単結合であり、
 D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環であり、
 R^{12} がメチル又はエチルであり、
 R^{13} が-H 又はフルオロであり、
 R^{14} が-H であり、

- D^{15} が-H 又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環である請求の範囲 6 記載の医薬。
8. D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ベンゾジオキソリル若しくはベンゾオキサジアゾリルである請求の範囲 7 記載の医薬。
9. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。
10. R^{12} がアリール、ハロゲン、-O-低級アルキル及び-OH からなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル (但し、イソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル及びフェニルを除く。) である請求の範囲 9 記載の医薬。
11. A^{11} が単結合であり、
 D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環であり、
 R^{12} がメチル又はエチルであり、
 R^{13} が-H 又はフルオロであり、
 R^{14} が-H であり、
 D^{15} が-H 又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環である請求の範囲 10 記載の医薬。
12. D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ベンゾジオキソリル若しくはベンゾオキサジアゾリルである請求の範囲 11 記載の医薬。
13. 一般式 (II) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

R^{21} : それぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環。

R^{22} : メチル又はエチル。

R^{23} : -H 又はフルオロ。

R^{24} : -H。

R^{25} : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキル。

(但し、 R^{22} がメチルであり、かつ、 R^{23} が-H である場合、

R^{25} は置換されていない低級アルキル；

ジメチルアミノ若しくはジイソプロピルアミノでそれぞれ置換されているエチル若しくはプロピル；

低級アルキル及びフェニルからなる群より選択される同一又は異なる2つの基で置換されているカルバモイルで置換されているメチル；及び置換されていてもよいフェニルで置換されているメチルを除く。)

但し、

6-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン、

6-メチル-2-(4-メトキシフェニル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリミジン-4-アミン、

2-{{6-メチル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール、

2-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール、

及び、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル](シクロヘキシル)アミンを除く。]

1 4. R^{25} が置換されていてもよい低級アルキルである請求の範囲 1 3 記載の化合物。

1 5. R^{21} がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ベンゾジオキサリル若しくはベンゾオキサジアゾリルであり、

R^{25} がピリジル、オキシドピリジル及び-OH からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである請求の範囲 1 4 記載の化合物。

1 6. 請求の範囲 1 3、1 4 又は 1 5 記載の化合物のうち、

3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、

3-(2-{[6-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、

3-(2-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチ

ル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[6-エチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、若しくは、

3-(2-{[6-メチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、又はその製薬学的に許容される塩。

17. 請求の範囲 13, 14, 15 又は 16 記載のいずれかの化合物を有効成分とする医薬組成物。

18. インスリン分泌促進剤である、請求の範囲 17 記載の医薬組成物。

19. インスリン含量増加剤である、請求の範囲 17 記載の医薬組成物。

20. 糖尿病治療剤である、請求の範囲 17 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/505, 31/506, A61P3/10, C07D239/42, 403/10, 409/12, 401/12, 405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/505, 31/506, C07D239/42, 403/10, 409/12, 401/12, 405/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/37079 A (Berlex Laboratories, Inc.), 27 August, 1998 (27.08.98), Compounds of general formulas (Ic), (IIIc), (IVc); Claims 56, 59, 60 & EP 968206 A	13, 14, 17, 20
A	JP 10-87492 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98), Full text (Family: none)	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 October, 2002 (09.10.02)

Date of mailing of the international search report

29 October, 2002 (29.10.02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/505, 31/506, A61P3/10, C07D239/42, 403/10, 409/12, 401/12, 405/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/505, 31/506, C07D239/42, 403/10, 409/12, 401/12, 405/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 98/37079 A (BERLEX LABORATORIES, INC.) 1998. 08. 27, 一般式(Ic), (IIIc), (IVc)の化合物, 請求項56, 59, 60 & EP 968206 A	13, 14, 17, 20
A	JP 10-87492 A (小野薬品工業株式会社) 1998. 04. 07, 文献全体 (ファミリーなし)	1-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.10.02

国際調査報告の発送日

09.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

SSR181507, A Dopamine D₂ Receptor Antagonist and 5-HT_{1A} Receptor Agonist. II: Behavioral Profile Predictive of an Atypical Antipsychotic Activity

Ronan Depoortere^{*1}, Denis Boulay¹, Ghislaine Perrault¹, Olivier Bergis¹, Michel Decobert¹, Dominique Françon¹, Mireille Jung², Jacques Simiand³, Philippe Soubrié², and Bernard Scatton¹

¹Sanofi-Synthelabo Recherche, Discovery Research, Bagneux, France; ²Sanofi-Synthelabo Recherche, Discovery Research, Montpellier, France;

³Sanofi-Synthelabo Recherche, Discovery Research, Toulouse, France

SSR181507 ((3-exo)-8-benzoyl-N-(((2S)-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-1-yl)methyl)-8-azabicyclo(3.2.1)octane-3-methanamine monohydrochloride) is a novel tropanemethanamine benzodioxane that displays antagonist activity at dopamine D₂ receptors and agonist activity at 5-HT_{1A} receptors. SSR181507 antagonized apomorphine-induced climbing in mice and stereotypies in rats (ED₅₀ of 2 and 3.4 mg/kg i.p., respectively) and blocked D-amphetamine-induced hyperlocomotion in rats at lower doses (0.3–1 mg/kg i.p.). At 1–10 mg/kg, it was found to disrupt active avoidance in mice. SSR181507 did not induce catalepsy in rats (MED > 60 mg/kg i.p.) and antagonized (3–10 mg/kg i.p.) haloperidol-induced catalepsy. SSR181507 was also active in two models sensitive to antidepressant/anxiolytic drugs: in a guinea-pig pup/mother separation test, it decreased (1–3 mg/kg i.p.) the time spent vocalizing during the separation episode, and in a lithium-induced taste aversion procedure in rats, it partially reversed (3 mg/kg i.p.) the decrease of intake of a saccharin solution. Furthermore, SSR181507 increased (3 mg/kg i.p.) the latency time to paradoxical sleep in rats, an effect commonly observed with antidepressants. Coadministration of the selective 5-HT_{1A} blocker SL88.0338 produced catalepsy and antagonized the effects of SSR181507 in the depression/anxiety tests, confirming the view that activation of 5-HT_{1A} receptors confers an atypical profile on SSR181507, and is responsible for its antidepressant/anxiolytic properties. Finally, SSR181507 (1–3 mg/kg) did not affect memory performance in a Morris water maze task in rats. The pharmacological profile of SSR181507 suggests that it should control the symptoms of schizophrenia, in the absence of extrapyramidal signs and cognitive deficits, with the additional benefit of antidepressant/anxiolytic activities.

Neuropsychopharmacology (2003) 28, 1889–1902, advance online publication, 6 August 2003; doi:10.1038/sj.npp.1300261

Keywords: 5-HT_{1A} agonist; D₂ antagonist; antidepressant/anxiolytic; atypical antipsychotic

INTRODUCTION

Despite the therapeutic revolution that followed the introduction of chlorpromazine in the early 1950s, the first drug to show efficacy against schizophrenia, pharmacological treatment of this devastating condition has been far from optimal. Extrapyramidal signs (EPS), autonomic and endocrine side effects, and poor efficacy against negative symptoms and cognitive disturbances have considerably limited the therapeutic usefulness of the so-called 'typical' antipsychotics.

Newer ('atypical') antipsychotics offer definite advantages over their predecessors, notably in terms of greatly reduced incidence of EPS. One of the hypotheses (but see Kapur and Remington, 2001, for alternatives) put forward to account for this characteristic is their preferential affinity for the serotonin 2 (5-HT₂) vs dopamine (DA) D₂ receptors (Meltzer, 1999). Indeed, early results in animal tests considered to be predictive of occurrence of EPS, suggested that 5-HT₂ receptor antagonists reversed catalepsy produced by haloperidol in rodents (Balsara *et al*, 1979) and diminished parkinsonism and dystonia in monkeys treated for extended periods with haloperidol (Korsgaard *et al*, 1985). However, not all subsequent studies confirmed these early results (see review by Kapur, 1996).

Preclinical data have suggested that agonist activity at another subtype of serotonergic receptor, the 5-HT_{1A} receptor, could offer an alternative approach for the control of EPS associated with blockade of DA D₂ receptors. 8-OH-DPAT, the prototypical 5-HT_{1A} receptor full agonist,

*Correspondence: Dr R. Depoortere, Sanofi-Synthelabo Recherche, Discovery Research, 31 Ave P. Vaillant-Couturier 92220, Bagneux, France, Tel: +33 1 45 36 24 55, Fax: +33 1 45 36 20 70,

E-mail: Ronan.Depoortere@Sanofi-Synthelabo.com

Received 19 November 2002; revised 03 March 2003; accepted 22 April 2003

Online publication: 6 May 2003 at <http://www.acnp.org/citations/Npp060503020416/default.pdf>

blocked catalepsy produced by haloperidol (Broekkamp *et al*, 1988; Invernizzi *et al*, 1988) and reduced dyskinesia in monkeys chronically treated with DA D₂ blockers (Christoffersen and Meltzer, 1998; Liebman *et al*, 1989). In the clinic, buspirone and tandospirone, two 5-HT_{1A} receptor partial agonists, have been shown to decrease parkinsonian signs or tardive dyskinesia in schizophrenic patients treated with antipsychotics (Goff *et al*, 1991; Moss *et al*, 1993; Yoshida *et al*, 1998). In addition, when added onto antipsychotics, tandospirone improved cognition in patients (Sumiyoshi *et al*, 2000, 2001).

A combination of DA D₂ antagonist and 5-HT_{1A} agonist activities might offer additional advantages. First, schizophrenic patients suffer from a high incidence of depression (Barnes *et al*, 1989). Serotonin is known to be implicated both in the etiology of depression and in the mechanism of action of antidepressants, and the 5-HT_{1A} receptor has become a major target for antidepressant activity (De Vry, 1995). Second, there is a relatively high prevalence of anxiety in schizophrenics, which translates into the prescription of anxiolytics in a substantial percentage of the patients (Buchanan *et al*, 2002). There are strong preclinical data implicating the 5-HT_{1A} receptor in the control of anxiety states (De Vry, 1995), together with the demonstrated efficacy of targeting this receptor in the clinic: buspirone and tandospirone (Tajima, 2001) are marketed as anxiolytics.

Altogether, these considerations have led to the hypothesis that a mixed 5-HT_{1A} agonist/DA D₂ antagonist could represent a new therapeutic approach for the treatment of schizophrenia (Ichikawa *et al*, 2001; and see Millan, 2000; Bantick *et al*, 2001, for reviews). In a companion paper (Claustre *et al*, 2003), we have shown that the novel tropanemethanamide benzodioxane SSR181507 is a potent and selective DA D₂ antagonist and 5-HT_{1A} agonist (K_i : 7.5 and 4.5 nM, for D₂ and 5-HT_{1A} rat receptors, respectively), with no appreciable affinity for a variety of other receptors, in particular 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, adrenergic α_1 and α_2 , histaminergic H₁ and muscarinic M₁. This compound also possesses unique neurochemical and electrophysiological profiles: it diminishes the activity of cerebral serotonergic pathways and selectively facilitates central dopaminergic transmission in mesocortical as compared to nigro-striatal pathways. Moreover, like other atypical antipsychotics, SSR181507 selectively enhances the expression of Fos protein in mesocorticolimbic regions.

In the present study, we have assessed the behavioral profile of this compound in tests considered to be predictive of antipsychotic activity (apomorphine-induced climbing behavior in mice and stereotypies in rats, *D*-amphetamine-induced hyperlocomotion in rats and active avoidance in mice) and of occurrence of EPS (catalepsy in rats). Moreover, since activation of 5-HT_{1A} receptors has been associated with antidepressant/anxiolytic activities, we have also evaluated the potential of SSR181507 in tests sensitive to antidepressant/anxiolytic compounds (vocalization in guinea-pig pups separated from their mother, lithium-induced aversion for a saccharin solution in rats, and effects on paradoxical sleep (PS) in rats). The implication of 5-HT_{1A} receptors in these effects was evaluated by coadministration of SSR181507 with SL88.0338, an antagonist with high affinity (K_i = 2.6 nM) and selectivity (>100-fold) for

the 5-HT_{1A} receptor. Finally, SSR181507 was evaluated in a model of spatial working memory (Morris water maze), as this type of memory is known to be affected by antipsychotics (Skarsfeldt, 1996).

MATERIALS AND METHODS

Animals

Experimental subjects were supplied by Iffa-Credo (Les Oncins, France) or Charles-River (St Aubin-les-Elbeuf, France) unless specified otherwise. Animals were kept in temperature- and humidity-controlled rooms (22°C, 50%) with lights on from 0700 to 1900, with water and food available *ad libitum*. All experiments were performed in accordance with the 'Guide and Care and Use of Laboratory Animals' (National Institutes of Health) and were approved by the in-house Animal Ethics Committee.

Drugs

SSR181507 ((3-*exo*)-8-benzoyl-*N*-(((2*S*)-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-1-yl)methyl)-8-azabicyclo(3.2.1)octane-3-methanamine monohydrochloride) and SL88.0338 ((4-((3,4-dihydro-5,8-dimethoxy-2(1*H*)-iso-quinolinyl)methyl)-1-(3-ethoxybenzoyl)-piperidine fumarate) were synthesized by the Chemistry Department of Sanofi-Synthelabo Recherche. Apomorphine hydrochloride, haloperidol, and 8-OH-DPAT were obtained from Sigma (St Louis, MS, USA). *D*-Amphetamine was obtained from Boyer (Paris, France). For i.p. and s.c. injections, drugs were diluted in saline with a few drops of Tween 80, with the exception of haloperidol (water + a few drops of 10% w/w of ascorbic acid, final pH: 3–4). Doses refer to the weight of the base, except for apomorphine. All drug solutions were prepared fresh daily and injected i.p. (20 ml/kg in mice, 2 or 5 ml/kg in rats, 5 ml/kg in guinea-pig pups), except apomorphine and 8-OH-DPAT (s.c. route, 5 ml/kg in rats, 10 ml/kg in mice). For p.o. administrations (60 min pretest), SSR181507 was suspended in distilled water with a few drops of Tween 80, and volumes were 5 ml/kg in rats.

Antagonism by SSR181507 of Locomotor Hyperactivity Induced by *D*-Amphetamine in Rats

Male Sprague-Dawley rats (180–220 g) were individually isolated in Perspex boxes and were then pretreated (i.p.) with vehicle or SSR181507 30 min before being injected with *D*-amphetamine (2 mg/kg i.p.). At 30 min following the *D*-amphetamine injection, they were placed in actimeters (38 × 38 × 25 cm high, Apex, France) equipped with two perpendicular infrared beams 2 cm from the floor. Locomotor activity (number of interrupted infrared beams) was recorded for a period of 20 min after placing the rat in the actimeter. Data were analyzed with a one-way ANOVA, followed by Dunnett's *post hoc* tests.

Antagonism by SSR181507 of Stereotypies Induced by Apomorphine in Rats

Male Sprague-Dawley rats (180–220 g) were first isolated in Plexiglas cages (25 × 20 × 14 cm high) for 45 min before

being pretreated i.p. with SSR181507 or vehicle. After 30 min, they were injected with apomorphine (0.5 mg/kg s.c.), and were observed for 30 s at 10, 20, and 30 min postapomorphine injection for stereotypies quotation. Stereotypies were scored according to the following scale (adapted from Costall and Naylor, 1973):

- 0 sleeping
- 1 awake and behaving normally
- 2 head bobbing and/or grooming and/or locomotion
- 3 sniffing
- 4 licking cage walls
- 5 gnawing (vacuous chewing)

For each rat, a global score was calculated by averaging the three stereotypy scores obtained at 10-min intervals. Data were analyzed with a Kruskal–Wallis test, followed by Dunn's *post hoc* tests.

Antagonism by SSR181507 of Climbing Behavior and Hypothermia Induced by Apomorphine in Mice

Male CD1 mice (18–24 g) were first isolated in Perspex cages (21 × 9 × 9 cm high) for 45 min. They were then injected i.p. with vehicle or SSR181507 30 min before an injection of apomorphine (1 mg/kg s.c.). Immediately following the injection of apomorphine, mice were placed in a Plexiglas cylinder (15 cm high × 14 cm diameter) lined with mesh. At 15 min post-apomorphine injection, the time spent in a vertical position (2, 3, or 4 paws clinging to the mesh) was recorded for 1 min.

The rectal temperature was measured 30 min post-apomorphine injection using a thermal rectal probe (mouse model, Physitemp Instruments, Clifton, NJ, USA) connected to a digital thermometer (Micra-T, Française d'Instrumentation) with a precision reading of ± 0.1°C.

Data (time spent climbing and body temperature) were analyzed with one-way ANOVAs followed by Dunnett's *post hoc* tests.

Antagonism by SSR181507 of Active Avoidance Behavior in Mice

Male and female C57BL6J mice (25–30 g) were trained to avoid delivery of a foot-shock in a shuttle box (Med Associates, East Fairfield, VT, USA). Each shuttle box consisted of two compartments (20.5 cm × 16 cm × 24 cm high) separated by a motor-driven guillotine door, with a grid floor connected to a shock scrambler, and a stimulus light (conditioned stimulus: CS) located in each compartment. Following a period of 15 min of isolation in a Perspex box, each mouse was first placed into the right compartment of the shuttle box, with the CS off and the guillotine door lowered. After 2 min of habituation, the CS was turned on and the guillotine door was raised. If the mouse entered the opposite compartment within 15 s, the CS was turned off, the guillotine door was lowered, and an avoidance response was recorded. If the animal failed to move to the opposite compartment within this 15-s period, an electric shock (0.4 mA, sinusoidal 50 Hz current) was applied through the grid floor until the mouse entered the opposite compartment (escape response). If the animal failed to

move to the opposite compartment at the end of the shock period (15 s), a response failure was recorded. Following either an avoidance, an escape, or a failure, the next cycle started with presentation of the CS in the side where the animal was present. A 30 s period of rest separated two consecutive cycles, and each session was limited to 40 cycles. All events were controlled and recorded by the Med-Associates software running on a PC.

After acquisition of the active avoidance task (criterion: average number of avoidance trials greater than 36 for three consecutive training sessions), mice were isolated for 15 min and pretreated i.p. with vehicle or SSR181507 and placed in the shuttle box 30 min postinjection. Each mouse was subjected to four i.p. injections (vehicle and three doses of the drug), administered in a pseudo-randomized (counterbalanced) order, with a minimum of 2 days between two consecutive treatments. Data (number of escape responses) were analyzed with a two-way ANOVA for repeated measures, with the treatment as the within factor, and the sex as the between factor, followed by Dunnett's *post hoc* tests.

To study the contribution of the 5-HT_{1A} receptor, a group of mice were pretreated with i.p. injections of vehicle or SL88.0338, 5 min before an injection of 10 mg/kg of SSR181507. The control condition consisted of vehicle/vehicle-treated mice injected at the appropriate times. At 30 min following the last injection, mice were placed in the shuttle boxes. Each mouse was subjected to five i.p. injections (vehicle/vehicle, vehicle/SSR181507, and vehicle plus one of three doses of SL88.0338), administered in a pseudo-randomized (counterbalanced) order, with a minimum of 2 days between two consecutive treatments. Data (number of escape trials) were analyzed with two-way ANOVAs for repeated measures, with the treatment as the within factor, and the sex as the between factor, followed by Dunnett's *post hoc* tests.

Induction by SSR181507 of the Serotonergic Syndrome in Rats, and Antagonism by SSR181507 of the Serotonergic Syndrome Produced by 8-OH-DPAT

Male Sprague–Dawley rats (180–220 g) were first individually isolated in Plexiglas cages for 45 min. They were then injected i.p. with vehicle or SSR181507, and observed for 30 s at 3, 6, 9, 12, and 15 min post-injection for occurrence of forepaw treading according to the following scoring scale:

- 0 no treading
- 1 occasional treading
- 2 frequent treading

For each rat, a global score was calculated by adding the individual scores observed at each of the five observation times.

At 30 min after the first injection, all rats were injected with 8-OH-DPAT (1 mg/kg s.c.), and observed for 30 s at 3, 6, 9, 12, and 15 min post-injection of 8-OH-DPAT for occurrence of forepaw treading using the same scale. Data (global scores) were subjected to a Kruskal–Wallis test, followed by Dunn's *post hoc* tests.

Assessment of the Cataleptogenic Effect of SSR181507

Male Sprague–Dawley rats (230–280 g) were grouped four to a Plexiglas cage and were injected i.p. with vehicle or SSR181507, or with 2 mg/kg haloperidol as a comparator. Catalepsy was assessed by placing the rat in a position where each paw rested on one of four wooden platforms (1.2 cm², 2.5 cm high, with 8 cm between contralateral platforms and 13 cm between ipsilateral platforms). Catalepsy was recorded 1, 2, and 4 h post-injection, as the time (in seconds, with a cutoff of 120 s) during which the rat stayed in this position.

Induction of Catalepsy in Rats by Cotreatment with SSR181507 and the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338

Male Sprague–Dawley rats (230–280 g) were grouped four to a Plexiglas cage and were pretreated i.p. with vehicle or SL88.0338, followed 30 min later by an i.p. injection of 30 mg/kg of SSR181507. Catalepsy was recorded 1 and 2 h after the second i.p. injection with the method described in the preceding paragraph. Data were subjected to a Kruskal–Wallis test, followed by Dunn's *post hoc* tests.

Antagonism by SSR181507 of Catalepsy Induced by Haloperidol in Rats, and its Reversal by Cotreatment with the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338

Male Sprague–Dawley rats (230–280 g) were grouped four to a Plexiglas cages and were pretreated i.p. with 2 mg/kg haloperidol, followed 30 min by an i.p. injection of vehicle or SSR181507. Catalepsy was recorded 1 and 2 h following the last injection.

In order to investigate the role of the 5-HT_{1A} receptor in the antagonism of haloperidol-induced catalepsy by SSR181507, the following procedure was followed: rats were injected i.p. with 2 mg/kg haloperidol. After 30 min, they were given two successive injections of vehicle or SSR181507 (3 mg/kg), and vehicle or SL88.0338 (1 or 3 mg/kg) (see Figure 6b for more details). Catalepsy was recorded 1 and 2 h after the double i.p. treatment with the method described in the preceding paragraph.

For both experiments, data were analyzed with a Kruskal–Wallis test, followed by Dunn's *post hoc* tests.

Antagonism of Vocalization Induced by Separation from the Mother in Guinea-Pig Pups, and its Reversal by Cotreatment with the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338

Hartley guinea-pig pups (9-day-old at the start of the experiment, male and female, mothers obtained from Harlan, Horst, The Netherlands) were first subjected to two pretest sessions (Monday and Wednesday): 30 min following an i.p. injection with vehicle, pups were isolated for 5 min in a Macrolon box (30 × 19.5 × 14 cm) placed in a sound-attenuated chamber with a white masking noise and a white light, after which they were returned to their mother. The time spent vocalizing was recorded and pups emitting vocalization for at least 120 s during at least one of the two pretest sessions were retained for the

pharmacological test sessions (Friday, then Monday and Thursday of the following week). Pups who spent less than 120 s vocalizing during either the first or second pretest sessions were subjected to a third session on Friday (consequently, these pups, provided they reached the criterion on this third pretest session, had only two pharmacological challenges, on Monday and Thursday of the following week). Hence, each selected pup was subjected to two or three treatments (vehicle and one or two doses of SSR181507) administered i.p. 30 min before a pharmacological test session. The time spent by the pup in vocalization was recorded, with a cutoff of 5 min.

Implication of 5-HT_{1A} receptors in the effects of SSR181507 was assessed by pretreating pups i.p. 60 min pre-session with vehicle or SL88.0338 (3 or 10 mg/kg). After 30 min, they were injected with 3 mg/kg of SSR181507.

For all experiments, data were analyzed with one-way ANOVAs, followed by Dunnett's tests for *post hoc* comparisons.

Effects of SSR181507, Alone, or in Association with the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338, on the Cortical Electroencephalogram (EcoG) in Rats

Male Sprague–Dawley rats (240–260 g) were anesthetized with sodium pentobarbital (75 mg/kg i.p.) and mounted in a stereotaxic apparatus. Cortical electrodes (stainless-steel screws, 0.9 mm diameter) were affixed to the bone over the sensorimotor cortex (1.5 mm lateral to the median suture and 1.5 mm behind the fronto-parietal suture), the visual cortex (1.5 mm lateral to the median suture and 1.5 mm in front of the parieto-occipital suture), and the cerebellum (reference electrode). Cortical electrodes were attached to a connector and fixed with dental cement to the cranium.

After 3 weeks of postoperative recovery, rats were placed in Plexiglas cylinders (60 cm diameter) with free access to food and water. Recording sessions took place from 1100 to 1700 during 3 consecutive days (control day 1, drug day, and control day 3).

EcoG activity in sensorimotor and visual cortices was recorded with the cerebellar electrode as the reference. Three stages were differentiated: wakefulness (W: characterized by low-voltage EcoG activity), slow wave sleep (SWS: characterized by an increase in EcoG activity, that is, high-amplitude slow waves with some bursts of sleep spindles), and PS (characterized by hypersynchronization of the theta rhythm in the visual area). Analysis of the ECoG signal was performed automatically by means of a computerized system discriminating between the various sleep phases using spectral frequency analysis (Coherence, Deltamed, Paris, France). SSR181507 (3 mg/kg, day 2) or vehicle (days 1 and 2) was administered i.p. 15 min before recording; SL88.0338 or vehicle was administered simultaneously with SSR181507. The effects of SSR181507 on the time spent in wakefulness, in SWS, in PS, and the latency time to enter PS were analyzed over a 6-h period and were expressed as the percentage of the control values obtained on day 1. Statistical analysis was carried out using one-way ANOVAs for repeated measures, followed by Dunnett's *post hoc* tests.

Antagonism of Lithium-Induced Aversion Towards a Saccharin Solution in Rats, and its Reversal by Cotreatment with the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338

This model described by Ervin and Cooper (1988) requires 10 test days. Rats (Sprague-Dawley, male 200–250 g) were isolated in single cages with food and water *ad libitum*. At 24 h before the start of the experiment, rats were deprived of water. On test day 1, tap water was available for 1 h. On test day 2, tap water was available for 30 min. On test days 3, 4, 5, 6, 7, and 9, tap water was available for 15 min. After the drinking on test day 5, rats were allowed water *ad libitum* for 24 h. This interval between test days 5 and 6 allowed rats to rehydrate. Rats were then deprived of water for 24 h before being offered water on test day 7 (15 min). On test day 8, rats were weighed at 0800 and saccharin (0.25% w/v), instead of tap water, was made available for 15 min at the usual drinking time (1100). At 15 min after the saccharin drinking period, rats received an i.p. injection of vehicle or lithium chloride (30 mg/kg). On test day 10, rats were weighed at 0800 and received an i.p. injection of SSR181507 or vehicle, 30 min before being presented saccharin. The quantity of saccharin drunk during the 15-min period was recorded with a precision of 0.1 ml.

In a separate experiment, rats were subjected to the same protocol as that described above, except for day 10: rats were first injected i.p. with vehicle or SL88.0338, 60 min pretest, followed by an i.p. injection of vehicle or SSR181507, 30 min pretest (see Figure 9b for details of drug and doses combinations).

Data were analyzed by means of a Kruskal–Wallis test, followed by Dunn's *post hoc* tests.

Effects of SSR181507 on the Morris Water Maze Task in Rats

Male Wistar rats (240–260 g) were housed five per cage. The Morris water maze consisted in a gray PVC circular tank (150 cm diameter × 60 cm high), filled (35 cm high) with warm water (28 ± 2°C), to which 5 l of milk were added in order to make the water opaque. A square Plexiglas platform (12 cm side) was placed 2 cm underneath the water level, 10 cm from the wall of the tank, at one of four possible cardinal locations (NW, NE, SW, SE). The behavior and swimming pathways were automatically recorded for each rat via a video tracking system (VIDEOTRACK, View Point, France). The experiment consisted of four daily learning sessions. For each session, four consecutive trials were performed, with a 30-s intertrial interval. The location of the platform was the same for the four trials within a session, but changed in a pseudo-randomized order between consecutive sessions. At the beginning of a trial, the rat was gently placed into the tank, at one of the start points, facing the center of the maze. For each trial within a session, a different start point was used. The time limit to find the platform was set at 120 s. Once on the platform, the rat was left for 30 s (intertrial interval), and then the next trial occurred. The time to reach the platform was recorded with a precision of 0.1 s for each trial.

SSR181507 or vehicle was injected i.p. 30 min before the start of each session. Data (times to reach the platform, in

seconds) were analyzed with three-way ANOVAs, with the treatment as the between factor, and the session and trial as the within factors.

RESULTS

Antagonism by SSR181507 of Locomotor Hyperactivity Induced by D-Amphetamine in Rats

With respect to controls, D-amphetamine produced a 120% increase in the number of interrupted infrared beams (from 281 to 617; Figure 1). SSR181507 dose-dependently antagonized this D-amphetamine-induced hypermotility, with the level of motility at 1 mg/kg being close to that obtained in vehicle-injected animals. This was confirmed by the statistical analysis, with Dunnett's *post hoc* tests (following a global effect: $F(4,55) = 8.91$, $P < 0.001$) showing that both the vehicle group and the D-amphetamine + SSR181507 (1 mg/kg) group were significantly different from the D-amphetamine group. The dose of 1 mg/kg that nearly completely antagonized D-amphetamine hyperactivity was below the ED₅₀ (1.5 ± 0.3 mg/kg i.p.) for antagonism of spontaneous locomotor activity, suggesting that this antagonism was not due to a nonspecific motor effect.

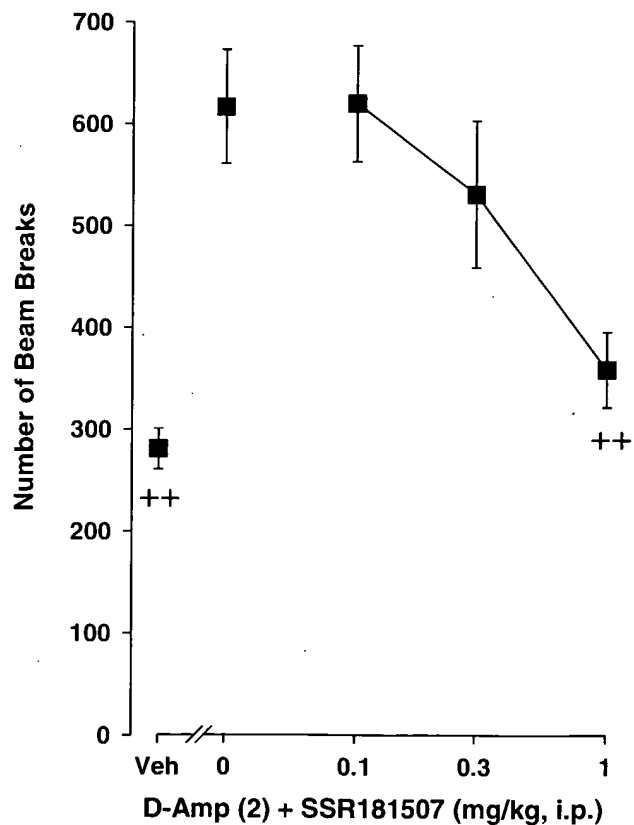


Figure 1 Reversal of D-amphetamine-induced hyperactivity by SSR181507. Each symbol represents the average (± SEM) number of infrared beam interruptions recorded for 20 min, 30 min following an i.p. injection of D-amphetamine (Amp: 2 mg/kg i.p.). SSR181507 or vehicle (Veh) was injected 30 min before D-amphetamine. ++ $P < 0.01$, compared to the D-amphetamine group. $N = 12$ rats per group.

Antagonism of Stereotypies Induced by Apomorphine in Rats

SSR181507 decreased ($H = 26.78$, $df = 4$, $P < 0.0001$) the score of stereotypies induced by apomorphine in a dose-dependent way ($ED_{50} = 3.4$ mg/kg i.p., Figure 2a). At 6 mg/kg, SSR181507 reduced the stereotypy score to about 1, which corresponds to 'awake and normally behaving' according to the scale used. SSR181507 was also found to be active following p.o. administration ($ED_{50} = 11.7$ mg/kg), indicating that the compound has good oral bioavailability.

Antagonism of Climbing Behavior and Hypothermia Induced by Apomorphine in Mice

SSR181507 dose-dependently reduced ($F(5,42) = 37.56$, $P < 0.001$) the time spent in a climbing position by mice injected with apomorphine ($ED_{50} = 2$ mg/kg i.p., Figure 2b, square symbols). From the dose of 6 mg/kg, SSR181507 completely blocked the effects of apomorphine, as the time spent climbing was reduced to 0 s.

In the same mice, the hypothermia (drop of core temperature of 4.5°C) produced by apomorphine was significantly potentiated by SSR181507 at 3 mg/kg i.p. (Dunnett's *post hoc* tests with the apomorphine group as the comparator, following a global effect: $F(6,49) = 18.04$, $P < 0.001$). Doses below and above 3 mg/kg were without significant effects (Figure 2b: round symbols). This potentiation at some doses of SSR181507 of apomorphine-induced hypothermia was hypothesized to be due to hypothermic effects of SSR181507 itself. Indeed, in a separate experiment, SSR181507 was found to decrease core temperature significantly (-0.2 , -0.9 , and -1.0 °C with respect to controls, at 1, 3, and 10 mg/kg, 30 min post i.p. injection ($F(4,30) = 8.36$, $P < 0.001$)). Further, this hypothermia was probably due to activity at 5-HT_{1A} receptors, as 3 mg/kg i.p. of the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338 could reverse these drops in core temperature (data not shown).

Effects of SSR181507 on Active Avoidance Behavior in Mice

Two-way ANOVAs showed that there was neither a sex nor a sex \times treatment interaction (all F 's < 2.02 , all P 's > 0.05) for the number of escape responses. As a consequence,

males and females were pooled, and data were analyzed by means of a one-way ANOVA with treatment as the within factor.

SSR181507 produced a dose-dependent increase ($F(3,33) = 41.39$, $P < 0.001$) in the number of escape

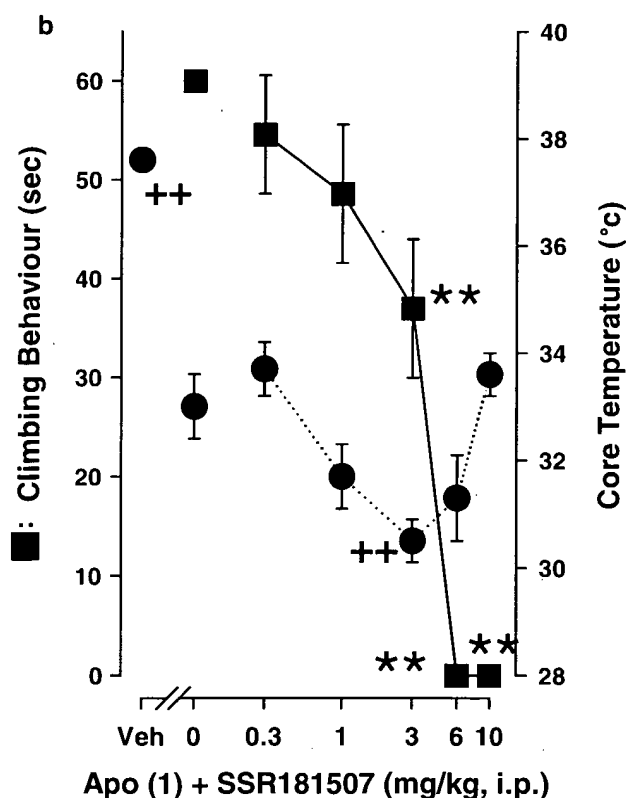
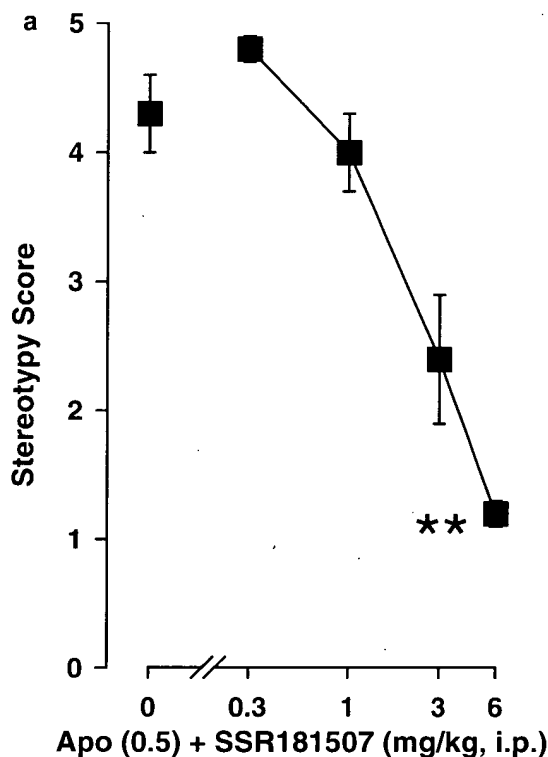


Figure 2 (a) Antagonism by SSR181507 of stereotypies induced by apomorphine in rats. (b) Effects of SSR181507 on climbing behavior and on hypothermia induced by apomorphine in mice. (a) Each symbol represents the average stereotypy score (\pm SEM) obtained from three scores recorded for 30 s at 10, 20, and 30 min post-apomorphine injection (0.5 mg/kg s.c.). Vehicle or SSR181507 was injected 30 min before the apomorphine challenge. $**P < 0.01$, compared to the vehicle group. $N = 8$ rats per group. (b) Each symbol represents the mean (\pm SEM) amount of time spent in a climbing position (squares) or the mean core temperature (circles) induced by 1 mg/kg s.c. apomorphine. Mice were injected i.p. with vehicle or SSR181507 30 min before apomorphine. At 15 min post-apomorphine injection, the time spent in the vertical position (two, three, or four paws clinging to the mesh of the observation cylinder) was recorded for 1 min. $**P < 0.01$, compared to the vehicle group, for climbing behavior, $++P < 0.01$, compared to the apomorphine group, for hypothermia. $N = 8$ mice per group.

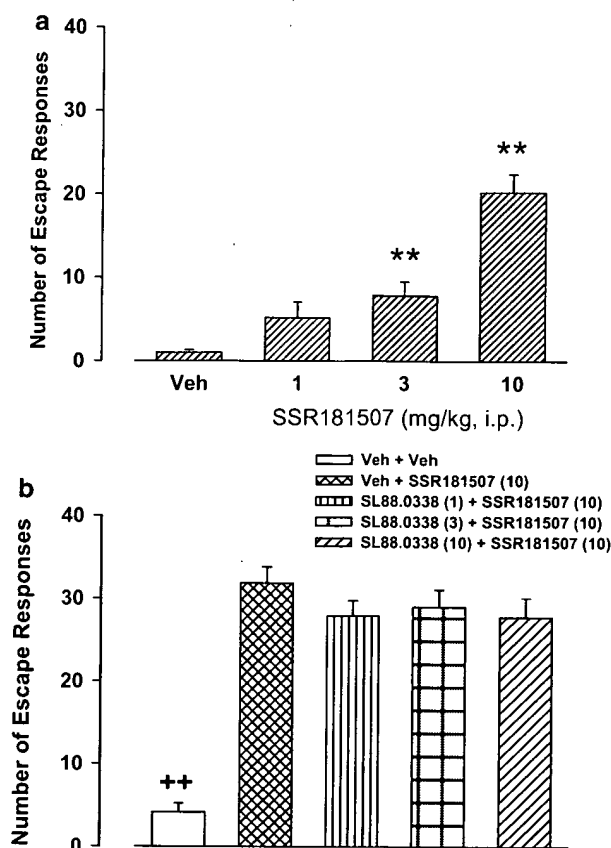


Figure 3 (a) Antagonism by SSR181507 of active avoidance behavior in mice. (b) Lack of effects of pretreatment with the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338 on the antagonism by SSR181507 of active avoidance behavior in mice. (a) Each bar represents the average (\pm SEM) number of escape responses (out of a maximum of 40) recorded during a single session. $**P < 0.01$, compared to the vehicle group. (b) See legend of top panel for details. $^{++}P < 0.01$, compared to the vehicle + SSR181507 group. For both panels, $N = 12$ mice per group.

responses (Figure 3a), with 10 mg/kg i.p. increasing the average number of escape responses from control values of about 1 to ca 20. SSR181507 appeared to disrupt avoidance behavior selectively, as the increase in the number of escape responses was seen in the virtual absence of escape failures (one mouse had one failure at 10 mg/kg). Furthermore, escape latencies were not significantly affected by the treatment ($F(3,18) = 2.23$, $P > 0.05$), suggesting that the disruption of avoidance response was not a consequence of a motor side effect of SSR181507 (average escape latencies in seconds, \pm SEM, for vehicle, 1, 3, and 10 mg/kg of SSR181507 were: 0.8 ± 0.3 , 1.6 ± 0.5 , 1.9 ± 0.7 , and 1.1 ± 0.2).

Pretreatment with 1, 3, or 10 mg/kg of the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338 did not modify the ability of 10 mg/kg i.p. of SSR181507 to augment the number of escape responses significantly (Figure 3b). This was supported by Dunnett's *post hoc* tests (following a global effect: $F(4,44) = 58.45$, $P < 0.001$) comparing the group treated with SSR181507 alone vs groups cotreated with SSR181507 and various doses of SL88.0338.

Lack of Induction by SSR181507 of the Serotonergic Syndrome in Rats, and Antagonism by SSR181507 of the Serotonergic Syndrome Produced by 8-OH-DPAT

Compared to the 5-HT_{1A} receptor full agonist 8-OH-DPAT, SSR181507 produced minimal forepaw treading (Figure 4a): even at the highest dose tested (30 mg/kg), the score obtained with SSR181507 was less than a third (about 3 vs 10) of that observed with the control group injected with 1 mg/kg of the full 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT (see square symbol at the upper left corner in Figure 4b).

SSR181507 was able to dose-dependently ($H = 20.77$, $df = 4$, $P < 0.001$) reduce the forepaw treading score recorded with 1 mg/kg 8-OH-DPAT (Figure 4b). The decrease was found to be significant at doses of 10 mg/kg and above.

Lack of Cataleptogenic Effects of SSR181507, but Induction of Catalepsy by Cotreatment with SSR181507 and the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338

SSR181507, up to a dose of 60 mg/kg i.p., did not produce notable catalepsy in rats, whether tested 1, 2, or 4 h postinjection (Figure 5a). By contrast, rats treated with 2 mg/kg of haloperidol spent close to the maximum of 120 s in a cataleptic position (Figure 5a, open bars).

However, when rats were pretreated with the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338 (10 and 30 mg/kg i.p.) before an injection of 30 mg/kg of SSR181507, the time spent in a cataleptic position was significantly increased ($H = 11.0$, $df = 2$, $P < 0.01$ and $H = 11.75$, $df = 2$, $P < 0.01$, at 1 and 2 h following the injection of SSR181507, respectively) with respect to a vehicle pretreatment (Figure 5b). By itself, SL88.0338 was found to be devoid of cataleptogenic activity (at 1 and 2 h post treatment, for 10 and 30 mg/kg i.p., times spent in a cataleptic position were comprised between 2.4 ± 1.1 and 6.1 ± 2.3 s, $n = 7-8$ rats per dose).

Antagonism by SSR181507 of Catalepsy Induced by Haloperidol in Rats, and its Reversal by Cotreatment with the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338

The catalepsy produced by 2 mg/kg of haloperidol was dose-dependently antagonized 1 h ($H = 15.33$, $df = 3$, $P < 0.01$; $ED_{50} = 0.9$ mg/kg) and 2 h ($H = 15.73$, $df = 3$, $P < 0.01$; $ED_{50} = 1.7$ mg/kg) following an i.p. injection of SSR181507. At 6 mg/kg, SSR181507 reduced the time spent in catalepsy by about 85% (Figure 6a). SSR181507 was also found to be active following p.o. administration ($ED_{50} = 2.1$ mg/kg at 2 h).

Post hoc analysis following a global treatment effect ($H = 17.03$, $df = 3$, $P < 0.001$) showed that the antagonism of haloperidol-induced catalepsy seen with 3 mg/kg of SSR181507, at 1 h post treatment, was reversed with 3 mg/kg, but not 1 mg/kg of SL88.0338 (Figure 6b).

Antagonism by SSR181507 of Vocalization Induced by Separation from the Mother in Guinea-Pig Pups, and its Reversal by Pretreatment with the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338

Separation of guinea-pig pups from their mother produced vocalization that lasted on average 178 s in the control

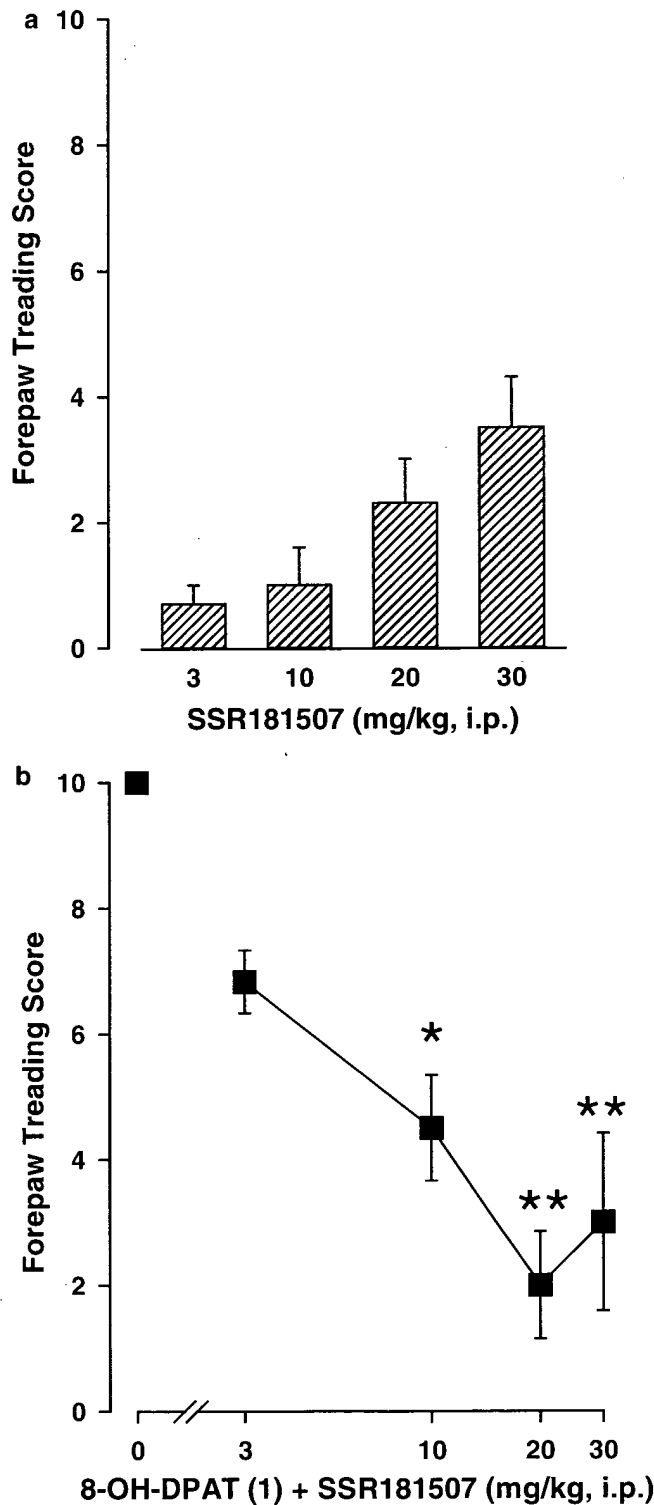


Figure 4 (a) Lack of induction by SSR181507 of the serotonergic syndrome in rats. (b) Antagonism by SSR181507 of the serotonergic syndrome produced by 8-OH-DPAT. (a) Each bar represents the averaged sum (\pm SEM) of the four scores recorded for 30 s at 3, 6, 9, 12, and 15 min following an i.p. injection with SSR181507. (b) Each symbol represents the averaged sum (\pm SEM) of four additional scores recorded for 30 s at 3, 6, 9, 12, and 15 min following an s.c. injection of 1 mg/kg of 8-OH-DPAT, given 30 min after the i.p. injection of SSR181507. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared to the 8-OH-DPAT + vehicle group. $N = 6$ rats per group.

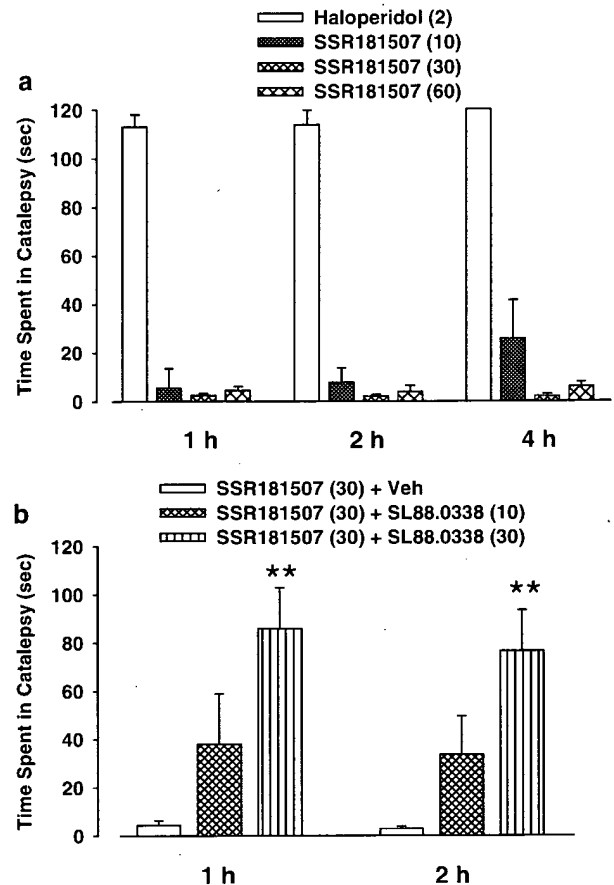


Figure 5 (a) Lack of cataleptogenic activity of SSR181507. (b) Induction of catalepsy by coadministration of SSR181507 and of the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338. For both panels, each bar represents the average (\pm SEM) time spent by the rat in a cataleptic position (cutoff time: 120 s). (a) Catalepsy reading was taken 1, 2, and 4 h following an i.p. injection of SSR181507 or haloperidol (as a positive control group). (b) Rats were pretreated i.p. with vehicle or SL88.0338, followed 30 min later by an i.p. injection of SSR181507. Catalepsy was recorded 1 and 2 h after the second i.p. injection. ** $P < 0.01$, compared to the SSR181507 + vehicle group. $N = 7\text{--}8$ rats per group for both panels.

(vehicle-injected) group. The time spent vocalizing was dose-dependently decreased by pretreatment with SSR181507 ($F(4,64) = 13.61$, $P < 0.001$), with significant effects observed at doses of 1 and 3 mg/kg (Figure 7a).

In a separate experiment (Figure 7b), pretreatment with 10 mg/kg, but not 3 mg/kg, of SL88.0338 attenuated the decrease in time spent vocalizing consecutive to treatment with 3 mg/kg of SSR181507. By itself, SL88.0338 at 10 mg/kg had no effect on the vocalization time. This was supported by the statistical analysis, which showed with Dunnett's *post hoc* tests (following a global effect: $F(4,53) = 18.59$, $P < 0.001$), that all groups, except the SSR181507 (3 mg/kg) + SL88.0338 (3 mg/kg) group, were significantly different from the SSR181507 (3 mg/kg) group.

Effects of SSR181507, Alone or in Association with the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338, on the Cortical EcoG in Rats

SSR181507, at the dose of 3 mg/kg i.p., had no effect on the time spent in a wakeful state or in SWS (Figure 8a: white

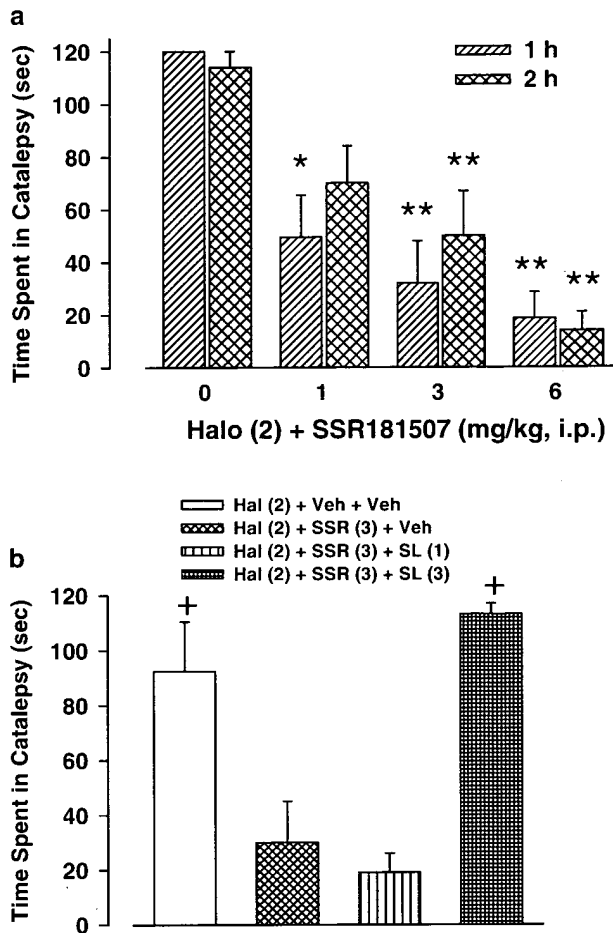


Figure 6 (a) Antagonism by SSR181507 of haloperidol-induced catalepsy. (b) Reversal of the antagonism by SSR181507 of haloperidol-induced catalepsy by pretreatment with the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338. For both panels, each symbol represents the average (\pm SEM) time spent by the rat in a cataleptic position (cut-off time: 120 s). (a) Injection of haloperidol (2 mg/kg i.p.) was followed 30 min later by an injection of vehicle, SSR181507. Catalepsy was recorded 1 h following the last injection. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared to haloperidol + vehicle. $N = 7-8$ rats per group. (b) Injection of haloperidol (2 mg/kg i.p.) was followed 30 min later by a double injection of vehicle, SSR181507, or SL88.0338. Catalepsy was recorded 1 h following the double injection. + $P < 0.05$, compared to the haloperidol + SSR181507 + vehicle group. $N = 6$ rats per group.

bars). However, the time spent in the paradoxical state was significantly reduced by 62% ($F(2,10) = 19.25$, $P < 0.05$). This decrease resulted mainly from a large increase in the latency time to enter PS ($F(2,10) = 186.96$, $P < 0.001$). The other two parameters were not significantly affected by treatment with SSR181507. When recorded on day 3 (24 h post-SSR181507 challenge), none of the four parameters differed significantly from control values of day 1 (Figure 8a: dark bars). This shows that there was no PS rebound effect.

Coadministration of SL88.0338 (3 mg/kg i.p.), while having no effect on the time spent in wakeful state or in SWS, fully antagonized the effects of 3 mg/kg i.p. of SSR181507 on the latency time to enter, and on the time spent in the PS stage (all F 's < 3.24 , all P 's > 0.05 ; Figure 8b: white bars). As for treatment with SSR181507 alone, values for all four parameters of day 3 returned towards control

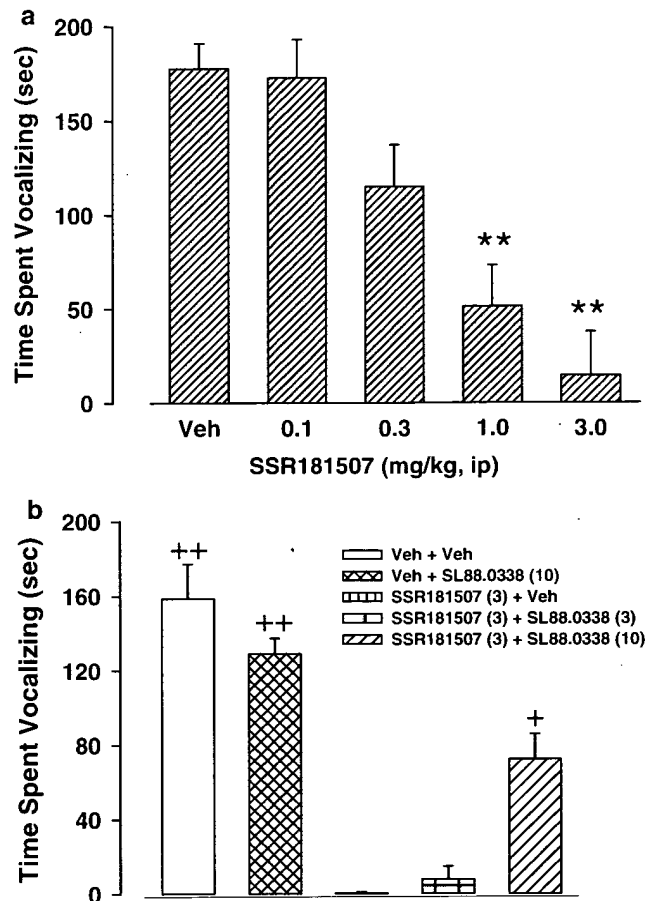


Figure 7 (a) Antagonism by SSR181507 of vocalization induced by separation from the mother in guinea-pig pups. (b) Reversal of the effects of SSR181507 by pretreatment with the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338. Each bar represents the average time (in seconds, \pm SEM) spent vocalizing by pups during a 5-min separation period. Vehicle or SSR181507 was injected i.p. 30 min pretest, preceded (bottom panel) 30 min earlier by vehicle or SL88.0338 i.p. (a) ** $P < 0.01$, compared to the vehicle group; $N = 9-28$ pups per group. (b) + $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ compared to the SSR181507 + vehicle group. $N = 7-22$ pups per group.

values of day 1 (Figure 8b: dark bars). The other 5-HT_{1A} antagonist Way100635, 3 mg/kg i.p., was found to antagonize the effects of SSR181507, 3 mg/kg i.p., to an extent similar to that found with SL88.0338 (the time spent in paradoxical state was reduced from 62% of control value to 19%).

Antagonism by SSR181507 of Lithium-Induced Aversion Towards a Saccharin Solution in Rats, and its Reversal by Pretreatment with the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist SL88.0338

Under control conditions, rats consumed an average of 10 ml of a saccharin solution (Figure 9a); in the lithium-treated group, this consumption dropped to 1.4 ml. This decreased consumption of sweetened solution was partially reversed by pretreatment with SSR181507, with the dose of 3 mg/kg being significantly different from the lithium + vehicle group (Dunn's *post hoc* tests, following a global effect: $H = 29.69$, $df = 4$, $P < 0.001$).

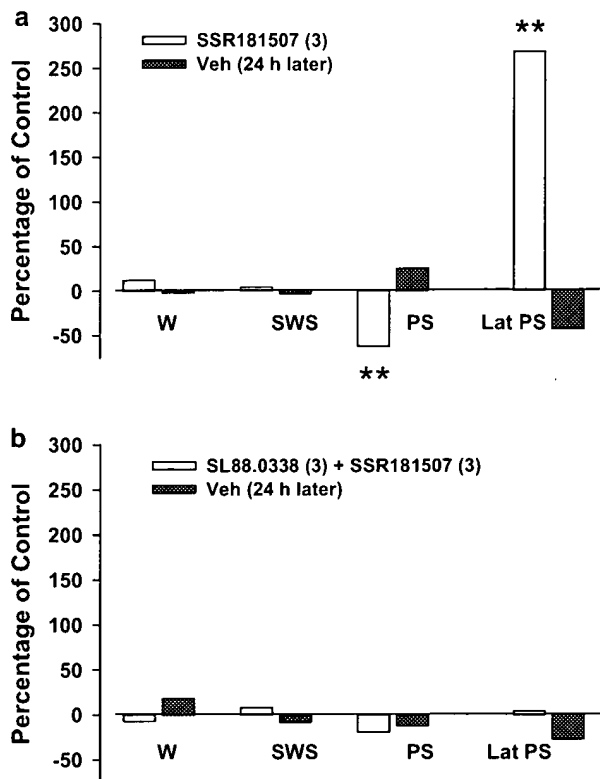


Figure 8 (a) Effects of SSR181507 on the cortical EcoG activity in rats. (b) Reversal of the effects of SSR181507 by pretreatment with the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338. Each white bar represents the average time spent during the drug challenge (day 2) in wakefulness (W), slow wave sleep (SWS), paradoxical sleep (PS) and the latency time to enter paradoxical sleep (Lat PS) as a percentage of control values obtained the day before (day 1). Treatment with SSR181507 alone (a) or in combination with SL88.0338 (b) was administered i.p., 15 min before the 6-h recording session. Each dark bar represents values obtained during day 3, that is, 24 h postdrug challenge. ** $P < 0.01$ compared to values obtained on day 1. $N = 5-6$ rats per group.

A pretreatment with 3 mg/kg of SL88.0338, while having no effect on the level of sucrose consumption following administration of lithium, fully reversed the effects of 3 mg/kg of SSR181507 (Figure 9b). This was supported by the statistical analysis, which showed that using *post hoc* Dunn's tests following a global effect ($H = 41.65$, $df = 4$, $P < 0.001$), only the control group and the lithium + SSR181507 group were significantly different from the lithium group.

Effects of SSR181507 on Spatial Working Memory in the Morris Water Maze Task in Rats

SSR181507, at none of the doses tested, had any effect on the Morris water maze task (Figure 10). The three-way ANOVA revealed that there was a nonsignificant treatment effect, and nonsignificant treatment \times session, treatment \times trial, and treatment \times session \times trial interaction effects (all F 's < 2.90 , all P 's > 0.05). Furthermore, there were significant session ($F(3,69) = 30.80$; $P < 0.0001$) and trial ($F(3,69) = 65.02$; $P < 0.0001$) effects. All this suggests that SSR181507 affected neither within-session (working memory) nor between-session (procedural memory) performances in this procedure.

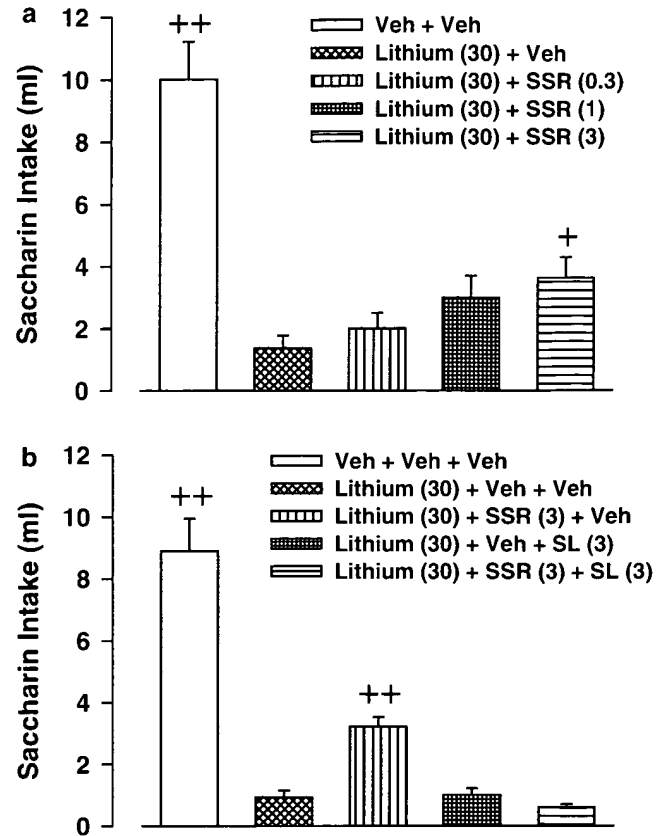


Figure 9 (a) Antagonism by SSR181507 of lithium-induced aversion towards a saccharin solution in rats. (b) Reversal of the effects of SSR181507 by pretreatment with the 5-HT_{1A} receptor antagonist SL88.0338. Each bar represents the average (\pm SEM) amount of a 0.25% w/v saccharin solution consumed by rats during a 15 min test. Vehicle or SSR181507 was injected i.p. 30 min pretest, preceded (bottom panel) 30 min earlier by vehicle or SL88.0338 i.p. (see the relevant Materials and Methods section for the particulars of the lithium treatment). (a) $^+P < 0.05$, $^{++}P < 0.01$ compared to the lithium + vehicle group. (b) $^{++}P < 0.01$ compared to the lithium + vehicle + vehicle group. $N = 10-12$ rats per group.

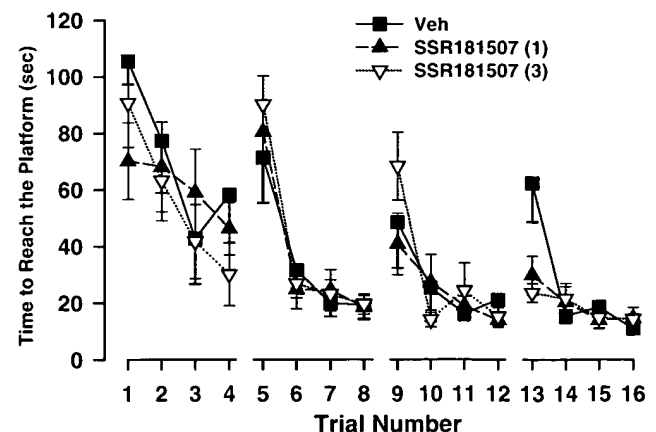


Figure 10 Lack of effects of SSR181507 on the Morris water maze task in rats. Each symbol represents the mean time (\pm SEM) taken by rats to find the submerged platform for each trial (four trials per daily session, separated by a 30 s intertrial interval). SSR181507 was administered i.p. 30 min pre-session. $N = 9-10$ rats per group.

Table 1 reports on the in-house activity of several reference compounds in comparison with SSR181507 in most of the tests used in this study. These summary results indicate that the different tests were validated with appropriate reference compounds, but due to constraints of space, details of the results obtained with reference compounds are not discussed.

DISCUSSION

The present results highlight the following points: (1) SSR181507 induced behavioral effects consistent with DA D₂ receptor blockade and partial agonist activity at the 5-HT_{1A} receptor, both activities being observed at similar dose ranges; (2) A combination of D₂ receptor antagonism and 5-HT_{1A} receptor agonism confers a particular behavioral profile on SSR181507, characterized by efficacy in models predictive of antipsychotic activity (D₂ receptor antagonism), along with a lack of cataleptogenic activity and impairment in a model of spatial working memory, and with effects suggesting potential antidepressant/anxiolytic properties (5-HT_{1A} receptor agonism).

SSR181507 had clear antagonist activity at DA D₂ receptors in behavioral models: it dose-dependently reduced *D*-amphetamine hyperactivity in rats, and stereotyped and climbing behaviors produced by apomorphine in rats and mice, respectively. These results are in line with biochemical data presented in the companion paper (Claustre *et al*, 2003): in rats, SSR181507 displaced [³H]raclopride binding and increased the synthesis of DA in limbic and/or striatal regions, in a dose range (0.3–3 mg/kg *i.p.*) very similar to that at which activity was observed in these behavioral tests. In addition, SSR181507 was found to selectively interfere with active avoidance behavior in mice, a test that has been claimed to be selectively sensitive to antipsychotics (Wadenberg and Hicks, 1999). This finding,

in concert with the anti-apomorphine (stereotypies and climbing) and anti-amphetamine activity referred to above, suggests that SSR181507 should control positive symptoms of schizophrenia. The lack of involvement of 5-HT_{1A} receptors in the effects of SSR181507 on active avoidance was suggested by the finding that coadministration of the 5-HT_{1A} receptor blocker SL88.0338 did not modify the activity of SSR181507. This indicates that the DA D₂ receptor antagonist activity is responsible for the effects of SSR181507. This supposition is substantiated by the observation that in mice lacking the gene coding for the DA D₂ receptor (D₂ receptor knock-out mice), SSR181507 was totally devoid of activity in this active avoidance test (manuscript in preparation). This finding differs from observations made by others: 8-OH-DPAT potentiates the effects of haloperidol (Prinssen *et al*, 1996) and raclopride (Wadenberg and Ahlenius, 1991) on active avoidance in rats. The difference in the species used (rats *vs* mice in the present study) might account for these discrepancies. Future studies assessing the effects of combination of SSR181507 and SL88.0338 in rats are warranted to shed light on this possible species confound.

Up to a dose (60 mg/kg) that was 10 and 60 times higher than anti-stereotypy and anti-hypermotility doses, respectively, SSR181507 lacked cataleptogenic activity in rats. At this dose, occupation of DA D₂ receptors in the striatum appears to be maximal (Claustre *et al*, 2003), and should normally translate into catalepsy, thought to occur when striatal occupancy is greater than 80% (Wadenberg *et al*, 2000). However, biochemical/electrophysiological data presented in the companion paper support the limbic selectivity of SSR181507, as shown by its preferential effects on the number of spontaneously active DA cells in A10 *vs* A9 areas, on basal DA efflux in mesolimbic regions, and on the preferential c-Fos protein expression in the *n. accumbens* and prefrontal cortex *vs* striatum. This limbic *vs*

Table 1 Summary of Effects of SSR181507, in Comparison with Reference Compounds, in Various Behavioral Tests Conducted in our Laboratories

	Amphetamine hyperactivity in rats	Apomorphine stereotypies in rats	Apomorphine climbing (C) and hypothermia (H) in mice	Active avoidance in mice	Catalepsy in rats	Vocalization in pups	Latency to paradoxical sleep in rats	Water maze in rats
SSR181507	MED: 1	ED ₅₀ : 3.4	C: ED ₅₀ : 2 H: ED ₅₀ : 10	MED: 3	MED > 60	MED: 1	3	MED > 3
Clozapine	MED: 6	ED ₅₀ : > 30	C: ED ₅₀ : 9.7 H: ED ₅₀ : 10	MED: 2	MED > 60	MED: 1	5	NT
Haloperidol	MED: 0.1	ED ₅₀ : 0.2	C: ED ₅₀ : 0.11 H: ED ₅₀ : 0.08	MED: 0.3	MED: 0.5	MED > 1	1	MED: 0.3
Risperidone	MED: 0.3	ED ₅₀ : 0.3	C: ED ₅₀ : 0.08 H: ED ₅₀ : > 3	MED: 0.3	MED: 10	NT	NT	MED: 3
Olanzapine	MED: 2	ED ₅₀ : 4.8	C: ED ₅₀ : 0.54 H: ED ₅₀ : 10	MED: 1	MED: 10	NT	5	NT
Amisulpride	MED: 3	ED ₅₀ : 115	C: ED ₅₀ : 21 H: ED ₅₀ : 1.9	MED: 30	MED > 100	MED > 30	30 ^a	MED > 30

All numbers are in mg/kg, *i.p.* ED₅₀: efficacious dose for 50% of maximal effect, MED: minimal efficacious dose, NT: not tested.

^aTendency, not confirmed at a higher dose.

striatal selectivity of the expression of blockade of DA D₂ receptors would presumably be responsible for the lack of catalepsy. The implication of 5-HT_{1A} agonist activity in this lack of catalepsy is strongly suggested by the following: (1) cotreatment of SSR181507 with SL88.0338 produced catalepsy, and (2) antagonism of haloperidol-induced catalepsy by SSR181507 was fully reversed by coadministration of SL88.0338. These results are in line with electrophysiological data reported in the companion paper, showing that pretreatment with the 5-HT_{1A} antagonist WAY100635 reversed the limbic vs striatal selectivity of SSR181507 (DA cells population experiment). They are also in agreement with reports that activation of the 5-HT_{1A} receptor with full or partial agonists opposes catalepsy produced by various DA D₂ receptor blockers (Broekkamp *et al*, 1988; Invernizzi *et al*, 1988). Catalepsy is an animal model considered to be predictive of occurrence of EPS, and the absence of cataleptogenic activity of SSR181507 suggests that this compound should be free from motor side effects in patients. Indeed, in the clinic, there are indications that augmentation of antipsychotic therapy with the 5-HT_{1A} receptor partial agonists buspirone (Goff *et al*, 1991; Moss *et al*, 1993) and tandospirone (Yoshida *et al*, 1998) decreases EPS and/or akathisia and/or tardive dyskinesia scores.

Activation of 5-HT_{1A} receptors has been generally associated with occurrence of the serotonergic syndrome (forepaw treading and flat body posture) in rats, seen following treatment with 5-HT_{1A} receptor full agonists such as 8-OH-DPAT (Goodwin *et al*, 1986). SSR181507, unlike 8-OH-DPAT, did not produce this syndrome, and furthermore, antagonized the syndrome produced by 8-OH-DPAT, indicating that it acts as a partial agonist at 5-HT_{1A} receptors mediating this syndrome. (Note: this partial agonist activity is at odds with the full agonist activity in the GTP γ S assay (see companion paper by Claustre *et al*, 2003); this discrepancy might be due to an overexpression of 5-HT_{1A} receptors in the CHO cells used for this assay.) Although not very common, the serotonergic syndrome (restlessness, myoclonus, shivering, etc) has been described in the clinic, and can be potentially fatal (see review by Gillman, 1999). The present data would predict that SSR181507 should not give rise to a serotonergic syndrome in humans.

Schizophrenic patients are notably known to suffer from comorbid psychiatric symptoms: two of which, depression and anxiety, are sufficiently prominent to justify, in a non-negligible proportion of patients, additional prescription of antidepressants and/or anxiolytics (Clark *et al*, 2002). Further, these coexisting depressive/anxiety states have been considered to contribute to poor compliance in certain patients, that may in turn be conducive to a higher rate of relapse of psychotic episodes (Csernansky and Schuchart, 2002), as well as be responsible for the high rate of suicide associated with schizophrenia (Roy, 1982; Caldwell and Gottesman, 1990). The present study provides experimental evidence that SSR181507 possesses activity in animal models of anxiety/depression. (Note: the conservative dissociation between animal models of 'anxiety' and animal models of 'depression' is more and more considered as not being justified, since antidepressant drugs have been repeatedly shown to be clinically active against most, if

not all, forms of anxiety: see the recent review by Borsini *et al* (2002). For this reason, the term antidepressant/anxiolytic is being used to translate the activity of SSR181507 in the various tests referred to below.) Guinea-pig pups separated from their mother emit vocalizations, whose duration is decreased by administration of antidepressants such as desipramine and fluvoxamine, of anxiolytics such as diazepam, and of 5-HT_{1A} receptor agonists such as 8-OH-DPAT and flesinoxan (Molewijk *et al*, 1996). SSR181507 dose-dependently reduced the amount of time that pups spent vocalizing during a short-time separation. This experimental suggestion of a potential antidepressant/anxiolytic activity of SSR181507 was further reinforced by its effects in the lithium taste aversion procedure: SSR181507 partially reversed the lithium-induced decrease of saccharin solution intake. This test has been shown to be sensitive to antianxiety agents such as the benzodiazepines lorazepam and diazepam, barbiturates, and to the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT (Ervin and Cooper (1988); Wegener *et al*, 1997). Finally, suggestion of a potential antidepressant/anxiolytic activity was obtained from effects of SSR181507 on the sleep pattern (EcoG activity) in rats. Antidepressants such as fluoxetine and imipramine decrease the time spent in PS by increasing the latency time to enter this stage of sleep (Slater *et al*, 1978; Kleinlogel, 1982). SSR181507, 3 mg/kg i.p., was found to affect the sleep pattern in a way typical of that of antidepressants. An additional finding of interest was that SSR181507 increased SWS to a much lesser extent than drugs such as clozapine and olanzapine, that is, it was less sedative (unpublished data).

The implication of 5-HT_{1A} receptors in the antidepressant/anxiolytic profile of SSR181507 is supported by the finding that SL88.0338 reversed the effects of SSR181507 in these three experimental situations. This implication was further supported by the finding that in the EcoG (see 'Results' section) and the lithium aversion experiments (data not shown), effects of SSR181507 were similarly antagonized by administration of WAY100635, another 5-HT_{1A} receptor antagonist.

The potential antidepressant/anxiolytic activity of SSR181507 was further suggested by the findings that it was efficacious in two additional models sensitive to antidepressant and/or anxiolytic compounds: the ultrasonic vocalization tests in adult rats induced by delivery of electrical shocks, and the 'step-down' passive avoidance test (manuscript in preparation). However, SSR181507 was found to be marginally and not consistently active (data not shown) in classical anxiety tests such as the Vogel conflict test and the elevated plus maze in rats. This might not be surprising, considering that these tests, that have been pharmacologically validated with benzodiazepine-like anxiolytics, are known to be little responsive to buspirone-like agents (ie 5-HT_{1A} receptor agonists).

SSR181507, at doses active in the various antipsychotic and antidepressant/anxiolytic tests above, was devoid of deleterious effects on acquisition (within-session) and retention (between-session) of a Morris water maze task, a rat model of spatial working memory. In contrast, the typical antipsychotic haloperidol and the atypical antipsychotic risperidone, were both found to disrupt acquisition of this task (Table 1), in line with what has been reported

previously for these two compounds, but also for some (clozapine, olanzapine, and ziprasidone), but not other (sertindole, seroquel) antipsychotics (Skarsfeldt, 1996).

Working memory has been shown to be impaired in schizophrenic patients (Goldman-Rakic, 1994). Although there are conflicting data in the literature regarding the possible amelioration of deficits of memory (and in particular, of working memory) with antipsychotics, it has been reported that some atypical antipsychotics have beneficial effects on cognition in schizophrenic patients (Meltzer and McGurk, 1999). Absence of deleterious effects of SSR181507 in the Morris water maze, an animal model of working memory, would appear to constitute a definite advantage in view of the above-exposed arguments. The 5-HT_{1A} agonist activity of SSR181507 might account for this positive aspect. This supposition is substantiated by the recent report that addition of the 5-HT_{1A} receptor partial agonist tandospirone to classical antipsychotics seems to improve some types of memory function deficits associated with schizophrenia (Sumiyoshi et al, 2000, 2001).

5-HT_{1A} receptor agonist properties were obtained in a dose range (1–3 mg/kg) similar to that necessary for blockade of DA D₂ receptors. These behavioral results mirror biochemical data, where it was found that SSR181507 increased DA and decreased 5-HT syntheses at roughly equivalent doses (Claustre et al, 2003). As such, they indicate that antipsychotic (ie efficacy against positive symptoms) and potential antidepressant/anxiolytic activities of SSR181507 should be obtained at the same dose in schizophrenic patients. Further, the finding that SSR181507 selectively increased extracellular DA levels and c-fos protein expression in the prefrontal cortex of rats (Claustre et al, 2003), provides an experimental argument for the hypothesis that SSR181507 might be active against the so-called negative symptoms (and also possibly against some cognitive/attentional and social interaction deficits) commonly encountered in schizophrenic patients. This last assumption is substantiated by the observation that SSR181507 was able to reverse a deficit of social interaction produced by phencyclidine between a pair of rats, as well as to counteract a deficit of selective attention in a social recognition situation between an adult and a pair of juvenile rats, a test sensitive to atypical antipsychotics such as clozapine and amisulpride (manuscripts in preparation).

In conclusion, the present results indicate that SSR181507 has an original behavioral profile that arises from its combined D₂ antagonist/5-HT_{1A} agonist properties, observed at similar dose ranges, suggestive of potential efficacy against several dimensions of schizophrenia, including positive and negative symptoms and cognitive/attentional impairments, ultimately leading to improvement in patients' outcome and rehabilitation. The potential antidepressant/anxiolytic activities linked to the activation of 5-HT_{1A} receptors give SSR181507 an added benefit, as it might allow to dispense with the need for coadministering antidepressant/anxiolytic drugs to patients presenting comorbid anxiety and/or depression states. The interest of the compound is also reinforced by its inability to induce extrapyramidal side effects that markedly affect patients' compliance and relapse. Finally, SSR181507 is devoid of affinity at a variety of receptors thought to mediate adverse effects (Richelson, 1999) such as 5-HT_{2c} receptors (possibly

responsible for body weight gain associated with some newer antipsychotics), adrenergic α_1 and histaminergic H₁ receptors (implicated in sedation), α_2 receptors (responsible for autonomic effects), and at muscarinic M₁ receptors (whose blockade exerts deleterious effects on memory). This suggests that SSR181507 should be free from these troublesome side effects that are thought to contribute further to poor compliance (Casey, 2001).

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to express our gratitude to R Calassi, M Lacave, MT Lucas, and AM Poisson for their excellent technical expertise.

REFERENCES

- Barnes TR, Curson DA, Liddle PF, Patel M (1989). The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic in-patients. *Br J Psychiatry* 154: 488–491.
- Balsara JJ, Jadhav JH, Chandorkar AG (1979). Effect of drugs influencing central serotonergic mechanisms on haloperidol-induced catalepsy. *Psychopharmacology* 62: 67–69.
- Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM (2001). The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacology* 15: 37–46.
- Borsini F, Podhorna J, Marazziti D (2002). Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? *Psychopharmacology* 163: 121–141.
- Broekkamp CLE, Oosterloo SK, Berendsen HHG, van Delft AML (1988). Effects of metergoline, fenfluramine, and 8-OHDPAT on catalepsy induced by haloperidol or morphine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 338: 191–195.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A (2002). Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159: 1035–1043.
- Caldwell CB, Gottesman II (1990). Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 16: 571–589.
- Casey DE (2001). Barriers to progress—the impact of tolerability problems. *Int Clin Psychopharmacol* 16(Suppl 1): S15–S19.
- Claustre Y, De Peretti D, Brun P, Gueudet C, Allouard N, Alonso R et al (2003). SSR181507, a dopamine D₂ receptor antagonist and 5-HT_{1A} receptor agonist. I: Neurochemical and electrophysiological profile. *Neuropsychopharmacology* submitted.
- Csernansky JG, Schuchart EK (2002). Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 16: 473–484.
- Costall B, Naylor RJ (1973). On the mode of action of apomorphine. *Eur J Pharmacol* 21: 350–361.
- Christoffersen CL, Meltzer LT (1998). Reversal of haloperidol-induced extrapyramidal side effects in cebus monkeys by 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin and its enantiomers. *Neuropsychopharmacology* 18: 399–402.
- Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ (2002). Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 28: 75–84.
- De Vry J (1995). 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology* 121: 1–26.
- Ervin GN, Cooper BR (1988). Use of conditioned taste aversion as a conflict model: effects of anxiolytic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 245: 137–146.
- Gillman PK (1999). The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 13: 100–109.

- Goff DC, Midha KK, Brotman AW, McCormick S, Waites M, Amico ET (1991). An open trial of buspirone added to neuroleptics in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 11: 193–197.
- Goldman-Rakic PS (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6: 348–357.
- Goodwin GM, De Souza RJ, Wood AJ, Green AR (1986). The enhancement by lithium of the 5-HT_{1A} mediated serotonin syndrome produced by 8-OH-DPAT in the rat: evidence for a post-synaptic mechanism. *Psychopharmacology* 90: 488–493.
- Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY (2001). 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 76: 1521–1531.
- Invernizzi RW, Cervo L, Samanin R (1988). 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin, a selective serotonin_{1A} receptor agonist, blocks haloperidol-induced catalepsy by an action on raphe nuclei medianus and dorsalis. *Neuropharmacology* 27: 515–518.
- Kapur S (1996). 5-HT₂ antagonism and EPS benefits: is there a causal connection? *Psychopharmacology* 124: 35–39.
- Kapur S, Remington G (2001). Dopamine D₂ receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 50: 873–883.
- Kleinlogel H (1982). The rat paradoxical sleep as a pharmacological test model. In: Herrmann WM (ed) *EEG in Drug Research*. Gustave Fisher: Stuttgart. pp 75–88.
- Korsgaard S, Gerlach J, Christensson E (1985). Behavioral aspects of serotonin-dopamine interaction in the monkey. *Eur J Pharmacol* 118: 245–252.
- Liebman JM, Gerhardt SC, Gerber R (1989). Effects of 5-HT_{1A} agonists and 5-HT₂ antagonists on haloperidol-induced dyskinesias in squirrel monkeys: no evidence for reciprocal 5-HT-dopamine interaction. *Psychopharmacology* 97: 456–461.
- Meltzer HY (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 21(2 Suppl): 106–115.
- Meltzer HY, McGurk SR (1999). The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25: 233–255.
- Millan MJ (2000). Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)_{1A} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 853–861.
- Molewijk HE, Hartog K, van der Poel AM, Mos J, Olivier B (1996). Reduction of guinea pig pup isolation calls by anxiolytic and antidepressant drugs. *Psychopharmacology* 128: 31–38.
- Moss LE, Neppe VM, Drevets WC (1993). Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 13: 204–209.
- Prinssen EP, Kleven MS, Koek W (1996). Effects of dopamine antagonists in a two-way active avoidance procedure in rats: interactions with 8-OH-DPAT, ritanserin, and prazosin. *Psychopharmacology* 128: 191–197.
- Richelson E (1999). Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 60(Suppl 10): 5–14.
- Roy A (1982). Risk factors for suicide in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 39: 1089–1095.
- Slater IH, Jones GT, Moore RA (1978). Inhibition of REM sleep by fluoxetine, a specific inhibitor of serotonin uptake. *Neuropharmacology* 17: 383–389.
- Skarsfeldt T (1996). Differential effect of antipsychotics on place navigation of rats in the Morris water maze. A comparative study between novel and reference antipsychotics. *Psychopharmacology* 124: 126–133.
- Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi C et al (2001). Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* 158: 1722–1725.
- Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Uehara T, Kurachi M et al (2000). Effect of adjunctive treatment with serotonin-1A agonist tandospirone on memory functions in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 20: 386–388.
- Tajima O (2001). Mental health care in Japan: recognition and treatment of depression and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 62(Suppl 13): 39–44.
- Wadenberg ML, Ahlenius S (1991). Antipsychotic-like profile of combined treatment with raclopride and 8-OH-DPAT in the rat: enhancement of antipsychotic-like effects without catalepsy. *J Neural Transm [Gen Sect]* 83: 43–53.
- Wadenberg ML, Hicks PB (1999). The conditioned avoidance response test re-evaluated: is it a sensitive test for the detection of potentially atypical antipsychotics? *Neurosci Behav Rev* 23: 851–862.
- Wadenberg ML, Kapur S, Soliman A, Jones C, Vaccarino F (2000). Dopamine D₂ receptor occupancy predicts catalepsy and the suppression of conditioned avoidance response behavior in rats. *Psychopharmacology* 150: 422–429.
- Wegener G, Smith DF, Rosenberg R (1997). 5-HT_{1A} receptors in lithium-induced conditioned taste aversion. *Psychopharmacology* 133: 51–54.
- Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Hishikawa Y (1998). Effects of tandospirone on tardive dyskinesia and parkinsonian symptoms. *Eur Psychiatry* 13: 421–422.